

Prospektive Multicenter-Studie zur Erfassung der transcutanen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie bei Neugeborenen in Thüringen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dipl.-Med. Astrid May
geboren am 10.05.1963 in Arnstadt

Gutachter

- 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. Axel Hübler, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
am HELIOS Klinikum Aue**
- 2. Prof. Dr. med. habil. Ekkehardt Schleußner, Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. med. habil. Gerhard Jorch, Universitäts-Kinderklinik,
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.11.2012

Widmung

Für Regine, Emma und Moritz,
die mit einem schweren Herzfehler geboren wurden.

Abkürzungsverzeichnis

Fachtermini

Abkürzung	Bezeichnung
AHF	Angeborener Herzfehler
AS	Aortenstenose valvulär
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CCHD	Critical congenital heart defekt
CCVM	Congenitale cardiovaskuläre Malformation
CoA	Coarctatio aortae
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DORV	Double outlet right ventricle
EKG	Elektrokardiogramm
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ICU	Intensive care unit
ISTA	Isthmusstenose der Aorta
LÄK	Landesärztekammer
LED	Licht emittierende Dioden
MRT	Magnetresonanztomografie
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal intensive care unit
NIRS	Near infrared spectroscopy
NPV	negative predictive value
NSF	Nephrogene systemische Fibrose
PAN-Studie	Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland
PAS	Pulmonalarterienstenose

PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PNZ	Perinatalzentrum
POS	Pulsoxymetriescreening
POx	Pulsoxymetrie
PPI	Peripherer Perfusionsindex
PPV	positive predictive value
PS	Pulmonalstenose valvulär
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
SD	Standardabweichung
TA	Tricuspidalatresie
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPVD	Totale anomale Lungenvenendrainage
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Tetralogy of Fallot
U 1 / 2	Vorsorgeuntersuchungen
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vs.	versus
ZDWA	Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels
ZNS	Zentralnervensystem

Physikalische Größen und Einheiten

Abkürzung	Bezeichnung
α	Absorptionskoeffizient
AC	Alternating current
C_i	Konzentration des absorbierenden Stoffs [mol/l]
COHb	Carboxyhämoglobin [%]
d	Dicke des absorbierenden Mediums [m]
DC	Direct Current
ϵ_i	Molarer Extinktionskoeffizient des absorbierenden Stoffs
h	Stunde
Hb	Hämoglobin [mmol/l]
I_{out}	Empfangene Lichtintensität [cd]
I_{Led}	Emittierte Lichtintensität [cd]
λ_i	Wellenlänge des Lichts [nm]
MetHb	Methämoglobin [%]
min	Minute
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin [%]
R	Ratio
SO _{2 frac.}	Fraktionelle Sauerstoffsättigung [%]
SO _{2 func.}	Funktionelle Sauerstoffsättigung [%]
SpO ₂	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung [%]

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
3	Theoretischer Hintergrund	6
3.1	Herz-Kreislauf-Adaptation des Neugeborenen	6
3.1.1	Fetale Zirkulation und Ductus arteriosus	6
3.1.2	Perinatale Sauerstoffsättigung	7
3.2	Angeborene Herzfehler und deren Verlauf	9
3.2.1	Prävalenz in Deutschland	9
3.2.2	Vitien mit ductusabhängiger Systemperfusion	10
3.2.3	Vitien mit ductusabhängiger Lungenperfusion	11
3.2.4	Weitere primär zyanotische Herzfehler	12
3.3	Pränataldiagnostik	12
3.4	Postnatale Erkennung angeborener Herzfehler	15
3.4.1	Klinische Untersuchung	15
3.4.2	Bildgebende Diagnostik	17
3.4.2.1	Echokardiografie	17
3.4.2.2	Magnetresonanztomografie	17
3.4.3	Noninvasive Verfahren zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung	18
3.4.3.1	Pulsoxymetrie	18
3.4.3.2	Peripherer Perfusionsindex	20
3.4.3.3	Nahinfrarotspektroskopie	21
3.4.4	Postnatale Erfassung angeborener Herzfehler in Thüringen im Rahmen der PAN-Studie	21
3.5	Einsatz der Pulsoxymetrie als Screeningmethode	23
3.6	Entwicklungsprognose nach angeborenen Herzfehlern	25
4	Zielstellung	29
5	Patienten und Methode	30
5.1	Studienplanung	30
5.2	Patienten	33
5.3	Methode	34
5.3.1	Messgeräte	34
5.3.2	Dokumentation und Durchführung	35
5.3.3	Datenverarbeitung	36

5.4	Statistische Auswertung	36
6	Ergebnisse	37
6.1	Zeitliche Verteilung der pulsoxymetrischen Messungen	37
6.1.1	Anzahl der Messungen in den einzelnen Untersuchungsmonaten	37
6.1.2	Häufigkeit der Messungen in Abhängigkeit vom Lebensalter	38
6.1.3	Anzahl der Messungen in Bezug auf Empfehlungen zum Untersuchungszeitraum	39
6.1.4	Anzahl der Messungen in Bezug auf den Untersuchungszeitraum im Studienverlauf	40
6.1.5	Dauer des Pulsoxymetriescreenings	42
6.1.6	Messdauer im Studienverlauf	44
6.1.7	Tageszeitliche Besonderheiten bei der Durchführung des Pulsoxymetriescreenings	46
6.2	Primäre Ergebnisse der pulsoxymetrischen Untersuchungen	48
6.2.1	Verteilung der Kinder in Bezug auf den pulsoxymetrischen Grenzwert	48
6.2.2	Pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigungs- und Pulsfrequenzwerte in Bezug auf das postnatale Alter	48
6.2.3	Kontrollmessungen in Abhängigkeit vom pulsoxymetrischen Grenzwert	50
6.2.4	Indikation zur Kontrollmessung in Bezug auf Empfehlung zum Untersuchungszeitraum (<24h bis Entlassung)	52
6.3	Einfluss organisatorischer Besonderheiten auf die Durchführung des Pulsoxymetriescreenings	54
6.3.1	Fehlendes Screening aufgrund vorzeitiger Entlassung	54
6.3.2	Fehlendes Screening aufgrund differenter Ursache	55
6.4	Morbidität und Pulsoxymetrie	55
6.4.1	Häufigkeiten von Herzfehlern und erhobene Parameter des Pulsoxymetriescreenings	55
6.4.1.1	Sauerstoffsättigung	56
6.4.1.2	Pulsfrequenz	58
6.4.1.3	Messdauer	59
6.4.1.4	Lebensalter	60
6.4.1.5	Kontrollmessungen und Morbiditäten	61
7	Diskussion	63
7.1	Etablierung des Pulsoxymetriescreenings	63
7.2	Patienten	64
7.3	Studienprotokoll	65
7.3.1	Lebensalter bei Untersuchung	65

7.3.2	Dauer der Screeningmessung	67
7.3.3	Tageszeitliche Besonderheiten	68
7.4	Pulsoxymetrische Messwerte	69
7.4.1	Grenzwerte für die Sauerstoffsättigung	69
7.4.2	Messwerte und Lebensalter	71
7.4.3	Pulsoxymetrischer Grenzwert und Kontrollmessungen	73
7.4.4	Kontrollmessung und Screeningzeitpunkt	74
7.5	Ursachen fehlenden Screenings	75
7.5.1	Vorzeitige Entlassung	75
7.5.2	Andere Ursachen	76
7.6	Pränatale Diagnose	76
7.7	Postnatale Diagnose	77
7.7.1	Sauerstoffsättigung und Morbiditäten	78
7.7.2	Pulsfrequenz und Morbiditäten	79
7.7.3	Messdauer und Morbiditäten	79
7.7.4	Lebensalter bei Erstmessung und Morbiditäten	80
7.7.5	Kontrollmessungen und Morbiditäten	80
8	Schlussfolgerungen	81
	Quellenverzeichnis	83
	Literaturverzeichnis	83
	Verzeichnis der Internetquellen	89
	Gesprächsverzeichnis	89
	E-Mail-Verzeichnis	89
A	Anhang	90
A1	Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Jena	90
A2	Bescheid der Landesärztekammer Thüringen	91
A3	Anleitung zum Pulsoxymetriescreening	92
A4	Elternaufklärung	93
A5	Datenerfassung	94
A6	Status und Diagnose	95
A7	Mittelwerte der Messungen an den Tagen 1 – 10 (Studiendaten)	96
A8	Monatliche Zahlen – Lebendgeburten in Deutschland	97

1 Zusammenfassung

Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Die Prävalenz angeborener Herzfehler in Deutschland beträgt 10 : 1 000. Kardiovaskuläre Fehlbildungen verursachen ca. ein Zehntel aller Todesfälle im ersten Lebensjahr. Verbesserte Operationsmethoden und medizintechnische Voraussetzungen stehen im Kontrast zu reduzierten stationären Beobachtungsmöglichkeiten durch Fachpersonal. Das Langzeit-Outcome der betroffenen Neugeborenen ist von einer effektiven prä- und postnatalen Diagnostik sowie einem optimalen Therapieregime abhängig. Für verschiedene congenitale Erkrankungen mit einer geringeren Inzidenz als der angeborener Herzfehler werden in Deutschland flächendeckend festgelegte Screeninguntersuchungen durchgeführt. Die Pulsoxymetrie als Screeningmethode auf angeborene Herzfehler stand im Fokus zahlreicher Studien und wird inzwischen als diagnostische Maßnahme kombiniert mit der klinischen Untersuchung des Neugeborenen empfohlen.

Fragestellung und Ziel

Ziel der vorliegenden prospektiven Multicenter-Studie war es, die transcutane Pulsoxymetrie zum Screening auf angeborene Herzfehler bei Neugeborenen flächendeckend in Thüringen einzuführen, die Praktikabilität zu beurteilen sowie Empfehlungen zur Optimierung und weiteren Fortsetzung dieses Screenings zu geben.

Methodik

Mittels transcutaner Pulsoxymetrie wurden Neugeborene untersucht, die im Studienzeitraum in Thüringen mit einem Gestationsalter $>35 + 0$ Wochen geboren wurden. Es erfolgte eine prä- und postduktale Messung von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz nach der 24. Lebensstunde oder vor Entlassung des Kindes aus der Klinik. Erfasst wurde, ob die Geburt ambulant oder stationär erfolgte, ob pränatal ein Herzfehler bekannt war und ob vor Screening eine Zyanose vorlag. Bei auffälligem Befund, definiert durch eine Sauerstoffsättigung ≤ 95 % prä- oder postduktal bzw. bei einer Messdifferenz >3 %, war ein Kontrollscreening nach einer Stunde, bei erneuter Auffälligkeit eine kinderärztliche klinische Untersuchung sowie eine Echokardiografie vorgesehen.

Ergebnisse und Diskussion

Zu Beginn der Studie im Juli 2007 wurde das Pulsoxymetriescreening in 50 % der Kliniken, in denen Mütter und Kinder perinatal betreut wurden, bereits genutzt. Mit Beendigung

der Studie im Juli 2008 war die Zahl dieser Kliniken auf 92,3 % gestiegen. Im Zeitraum von einem Jahr wurden 12 949 Neugeborene mittels Pulsoxymetrie untersucht, von denen 12 807 in die Auswertung einbezogen werden konnten. Sowohl das Lebensalter bei Messung als auch die Messdauer zeigten zwischen den Kliniken einen signifikanten Unterschied. Messdauer und Lebensalter bei Messung korrelierten negativ signifikant. Die Messdauer verkürzte sich außerdem mit steigender Zahl untersuchter Neugeborener pro Zeitintervall. Eine Sauerstoffsättigung ≥ 96 % wiesen präduktal 96,6 und postduktal 97,2 % der Neugeborenen auf. Der daraus resultierende Anteil kontrollbedürftiger Befunde ist mit dem anderer großer Studien vergleichbar. Die Anzahl kontrollbedürftiger, postduktal erfasster Befunde stieg nach der 72. Lebensstunde. Die mittlere Sauerstoffsättigung betrug für Neugeborene ohne jegliche Pathologie präduktal 98,1 und postduktal 98,3 %, für Neugeborene mit pränatal bekanntem Herzfehler präduktal 97,6 und postduktal 97,8 %. Die postduktal gemessene Sauerstoffsättigung ist bei Patienten mit bekanntem Herzfehler statistisch signifikant niedriger als bei Patienten ohne jegliche Pathologie. Dies spricht für eine Messung ausschließlich an der unteren Extremität. Für Neugeborene, die in ein Perinatalzentrum verlegt wurden, besteht bei einer mittleren Sauerstoffsättigung von 97,5 % prä- und postduktal eine statistisch signifikante Differenz für beide Werte im Vergleich zur Gruppe ohne jegliche Pathologie. Kontrollmessungen waren für Neugeborene mit bekanntem Herzfehler oder mit Verlegung in ein Perinatalzentrum deutlich häufiger notwendig.

Schlussfolgerungen

Die transcutane Pulsoxymetrie zum Screening auf angeborene Herzfehler bei Neugeborenen konnte in Thüringen nahezu flächendeckend eingeführt werden. Die vorliegenden Ergebnisse lassen einen Grenzwert der Sauerstoffsättigung von ≤ 97 % zum Screening auf AHF sinnvoll erscheinen. Durch Messung ab dem 3. Lebenstag und Konzentration der Messungen zu definierten Tageszeiten kann der zeitliche Aufwand des Pulsoxymetriescreenings reduziert werden. Ein Screening nach der 72. Lebensstunde erfasst prozentual mehr kontrollbedürftige postduktale Befunde. Für eine Messung nur postduktal sprechen die lediglich postduktal signifikant niedrigeren Sättigungswerte in der Gruppe mit bekanntem Herzfehler. Neugeborene mit anderen, die Sauerstoffsättigung beeinflussenden Erkrankungen profitieren von einer frühzeitigen Erkennung im Rahmen des Pulsoxymetriescreenings. Regelmäßige Schulungen des medizinischen Fachpersonals sind zur Optimierung des Screeningablaufs notwendig.

2 Einleitung

Mit einer Prävalenz von mehr als 1% der lebend geborenen Kinder stellen Herzfehler die größte Gruppe der congenitalen Malformationen dar (Meberg 2008; Lindinger, Schwedler et al. 2010). Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung dieser Patienten haben sich in den letzten Jahrzehnten drastisch verändert. Aufgrund komplexer struktureller Veränderungen des Herzens und der daraus resultierenden gestörten Herzfunktion benötigen 3 - 4 : 1 000 Lebendgeborene eine kardiochirurgische Intervention (Meberg 2008). Die pränatale Feindiagnostik erlaubt eine frühest mögliche Detektierung angeborener Fehlbildungen mit dem Ziel des optimalen Starts und der bestmöglichen Versorgung des Neugeborenen. Aktuell bleiben jedoch je nach Untersucher und dessen Erfahrung (Tegnander and Eik-Nes 2006), diagnostischer Methode und Gestationswoche ca. 50 % der schweren angeborenen Herzfehler pränatal unerkannt (Mellander and Sunnegardh 2006; Riede 2008). Zudem nehmen nicht alle Schwangeren an den pränatalen Untersuchungen teil, d.h. nicht alle erhalten ein anatomisches Ultraschallscreening auf Organfehlbildungen (Mahle, Newburger et al. 2009). Die Echokardiografie als nicht invasive Methode der postnatalen kardiologischen Diagnostik stellt aktuell den Goldstandard dar (Arlettaz 2005). Als Screeninguntersuchung für connatale Herzerkrankungen genutzt, muss jedoch mit einer erhöhten Rate falsch-positiver Befunde, bedingt durch transitorische Zirkulation oder durch Erfassung von Minordiagnosen, wie zum Beispiel kleinen muskulären Ventrikelseptumdefekten (VSD), gerechnet werden (Mahle, Newburger et al. 2009). Die Echokardiografie ist durch spezielle personelle und apparative Voraussetzungen zeit- und kostenaufwändig. Als generelle, flächendeckende Neugeborenenenscreening-Methode ist die Echokardiografie somit aktuell nicht geeignet (Arlettaz 2005; Mahle, Newburger et al. 2009). Neben der pränatalen Diagnostik und der postnatalen klinischen Untersuchung des Kindes werden bislang bei unauffälligen Neugeborenen keine flächendeckenden diagnostischen Prozeduren zum Screening auf angeborene Herzfehler (AHF) angewendet. Aufgrund von Rooming-in und frühzeitiger Entlassung, oft bereits schon nach weniger als 48 Lebensstunden (Tabin 2006), reduziert sich der Zeitraum der geschulten klinischen Beobachtung der Neugeborenen auf eine kurze Frist, in der postnatale kardiozirkulatorische Adaptationsprozesse nicht abgeschlossen sein müssen. Dies führt dazu, dass ein Teil der Neugeborenen erst bei klinischer Manifestation des AHF in Prognose verschlechternden Situationen mit Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock zur Behandlung kommt (Arlettaz 2005). Innerhalb der letzten Jahre gab es eine Reihe von Ansätzen, diese „diagnostische

Lücke“ durch leicht zugängliche Untersuchungsverfahren, wie die periphere Pulsoxymetrie, zu schließen (Tautz, Merkel et al. 2010). Vor allem stand der Wert des Pulsoxymetriescreenings (POS) für die Frühdiagnose der AHF im Fokus klinischer Untersuchungen. Das Design der meisten dieser Arbeiten basierte auf einer retrospektiven Analyse. Hierbei wurden die postnatalen Pulsoxymetriewerte von Patienten, die später in spezialisierte Kinderherzzentren verlegt wurden, rückwirkend bewertet. Bei diesen im Klinikverbund ermittelten Ergebnissen wurde festgestellt, dass die frühzeitige Anwendung des POS durchaus von Nutzen sein kann (Riede 2008), wie eine prospektive Multicenterstudie in Sachsen bestätigte (Riede, Worner et al. 2010). Bisher liegen jedoch noch keine Angaben darüber vor, ob sich diese Methode unabhängig von einem spezialisierten Zentrum, der Struktur der Geburtsklinik und flächendeckend eignet, um AHF vor der klinischen Manifestation zu erkennen.

Das Neugeborenencreening ist ein wesentliches Gesundheitsvorsorgeprogramm (Koppel, Druschel et al. 2003) und startete 1960 mit dem Guthrie-Test zur Erkennung der Phenylketonurie, die eine Inzidenz von 1 : 12 000 Lebendgeborene aufweist (Barrington 2009). Durch das Neugeborenen-Stoffwechselscreening, welches seit mehr als 30 Jahren in Deutschland flächendeckend durchgeführt wird, werden Stoffwechsel- und Hormonerkrankungen frühzeitig erkannt und einer frühen Behandlung zugeführt (AWMF 2010). Im Zeitraum 2005 - 2008 wurden diese Zielkrankheiten mit einer Inzidenz von 1 : 1 428 diagnostiziert (Harms and Olgemöller 2011). Seit 01.01.2009 hat jedes Neugeborene in Deutschland den Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung von Hörstörungen (AWMF 2005). Beidseitige Hörstörungen treten mit einer Häufigkeit von 1 - 2 : 1 000 Neugeborene pro Jahr in Deutschland auf (Keilmann 2007). Congenitale Herzfehler gehören mit einer Prävalenz von 3 – 8 : 1 000 (Axt-Fliedner, Chiriac et al. 2009) bzw. 9 : 1 000 (Mahle, Newburger et al. 2009) zu den häufigsten angeborenen Organfehlbildungen. Abdul-Khaliq et al. benennen die Prävalenz von AHF in Deutschland mit 10 : 1 000 (Abdul-Khaliq and Berger 2011). Ungefähr 10 % aller Todesfälle im ersten Lebensjahr sind auf kardiovaskuläre Fehlbildungen zurückzuführen und machen somit fast die Hälfte aller Todesfälle infolge angeborener Fehlbildungssyndrome im Kindesalter aus (Richmond and Wren 2001; Dähnert 2010; Robel-Tillig 2010). In früheren Studien wird der Anteil der Kinder, die an einem nicht diagnostizierten AHF verstorben sind, auf 30 % angegeben (Abu-Harb, Hey et al. 1994). Aufgrund deutlich verbesserter Operationsmethoden und me-

dizintechnischer Voraussetzungen sind die Überlebenschancen und das Outcome betroffener Kinder beachtlich gestiegen (Riede, Worner et al. 2010).

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, die Praktikabilität des flächendeckenden Pulsoxymetriescreenings auf angeborene Herzfehler im Land Thüringen zu untersuchen. Weiterhin sollte geprüft werden, ob dies die Möglichkeit verbessert, pränatal nicht bekannte schwere Herzfehler bei Neugeborenen vor Entlassung von der Entbindungsstation zu diagnostizieren.

3 Theoretischer Hintergrund

3.1 Herz-Kreislauf-Adaptation des Neugeborenen

3.1.1 Fetale Zirkulation und Ductus arteriosus

Der Fetus wird intrauterin mit Blut einer Sauerstoffsättigung von ca. 80 % aus der Plazenta über die Nabelvene versorgt. Über die fetalen Kurzschlüsse wie Ductus venosus, Foramen ovale und Ductus arteriosus Botalli wird die Versorgung der oberen und unteren Körperhälfte sichergestellt. Die Lungendurchblutung dient intrauterin der Lungengewebenutriti-on. Über die Nabelarterien gelangt das Blut mit einer Sauerstoffsättigung von ca. 58 % zurück zur Plazenta (Sadler 2003). Der arterielle Sauerstoffpartialdruck des normalen Feten beträgt ca. 20 mm Hg, was einer Sauerstoffsättigung von ca. 60 % entspricht (Rabi, Yee et al. 2006). Während der Geburt schwankt die fetale Sauerstoffsättigung zwischen ca. 47 % während der Uteruskontraktion und ca. 45 % zwischen den Kontraktionen (Bakker and van Geijn 2008).

Mit Geburt und Unterbrechung des Blutflusses über die Nabelschnur endet die plazentare Versorgung des Kindes, die physiologischen Umstellungsprozesse beginnen. Durch Inspiration und Thoraxexpansion sowie den resultierenden Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks sinkt der pulmonalvaskuläre Widerstand, die Lungengefäße werden stärker durchblutet. Dies führt zum Druckanstieg im linken Vorhof und im Systemkreislauf. Zeitgleich sinkt durch die Unterbrechung des Placentakreislaufs der Druck im rechten Vorhof (Robel-Tillig 2010). Septum primum und Septum secundum werden gegeneinander gepresst. Das Foramen ovale als einer der fetalen vaskulären Kurzschlüsse verschließt sich funktionell innerhalb von Minuten. Bei den meisten Kindern kommt es im Verlauf eines Jahres zu einem anatomischen Verschluss durch Verschmelzung beider Septen. Bei 20 - 25 % der Kinder bleibt dieser Prozess allerdings aus, das Foramen ovale bleibt sondendurchgängig (Sadler 2003). Unter dem Einfluss der steigenden Sauerstoffkonzentration und des fallenden endogenen Prostaglandinspiegels plazentarer Herkunft beginnt der funktionelle Verschluss des Ductus arteriosus und Ductus venosus. Es kommt jedoch entsprechend der bestehenden Druckverhältnisse zur Shunt-Umkehr von links nach rechts, der transitorischen perinatalen Zirkulation. Der Ductus arteriosus Botalli verschließt sich nach 10 bis 15 Stunden funktionell (Robel-Tillig 2010). Allerdings gilt auch ein späterer Verschluss, den 90 % der Neugeborene bis zur 72. Lebensstunde erreichen, als physiologisch (Teixeira and McNamara 2006). Der morphologische Verschluss kann sich über Tage bis Wochen hin-

ziehen (Robel-Tillig 2010). In Abhängigkeit des Reife- und Lebensalters sowie begleitender Erkrankungen kann sowohl das Ausbleiben des physiologischen Verschlusses als auch das Eintreten dieses Mechanismus' zu gravierenden gesundheitlichen Folgen für das Kind führen.

Besteht ein Ductus arteriosus länger als drei Monate nach einer termingerechten Geburt bzw. nach dem errechneten Geburtstermin, so wird er als „persistent ductus arteriosus“ (PDA) bezeichnet. Ursache des ausbleibenden Verschlusses bei reifen Neugeborenen und Kindern ist eine congenitale Malformation der Gefäßwand, die physiologischen Umbauprozesse bleiben aus. Bei mehr als 13,5 % aller AHF liegt zugleich auch ein PDA vor (Bökenkamp 2005). In einer retrospektiven Studie von Mellander und Sunnegardh hatten von 259 Neugeborenen mit AHF 49,8 % eine ductusabhängige systemische Zirkulation, 40,9 % eine ductusabhängige pulmonale Zirkulation und 9,2 % waren kritische Herzfehler ohne Ductusabhängigkeit (Mellander and Sunnegardh 2006). Abzugrenzen davon ist der offene Ductus arteriosus des Frühgeborenen, der infolge unreifer anatomischer Strukturen in Verbindung mit verschiedenen klinischen Einflussfaktoren auftritt.

3.1.2 Perinatale Sauerstoffsättigung

Während der postnatalen Adaptation, in der aus dem intrauterin parallel geschalteten Kreislauf eine in Reihe geschaltete Zirkulation entsteht, erreichen gesunde Neugeborene, unter anderem abhängig vom Geburtsmodus, verschieden schnell eine stabile Sauerstoffsättigung (Rabi, Yee et al. 2006). Diese steigt von 60 - 70 % zur ersten Lebensminute auf über 90 % nach fünf bis zehn Lebensminuten an (Saugstad 2007). In einer Studie von Altuncu et al., in die 150 vaginal und 50 per Sectio caesarea geborene Kinder eingeschlossen wurden, benötigten 4 % der vaginal geborenen Kinder postnatal mehr als zehn Minuten um eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) von >95 % zu erzielen, in der Gruppe der durch Kaiserschnitt geborenen Kinder waren es 30 %, die länger als zehn Minuten benötigten. Eine mittlere Sättigung von 90 % wurde bei vaginal geborenen Kindern nach 3,4 Minuten, bei durch Kaiserschnitt geborenen nach 5,8 Minuten erreicht (Altuncu, Ozek et al. 2008). Vergleichbare Ergebnisse betreffs der postnatalen Entwicklung der SpO_2 in Abhängigkeit vom Geburtsmodus lieferte eine Studie von Kamlin et al. (Kamlin, O'Donnell et al. 2006). Rabi et al. untersuchten ebenfalls den Trend der SpO_2 nach der Geburt. Hierzu wurden 115 Neugeborene analysiert und in spontan und per Sectio caesarea geborene Kinder unterteilt. Nach fünf Lebensminuten betrug die mittlere SpO_2 für

spontan Geborene 87 % (80 - 95 %) und für per Kaiserschnitt Geborene 81 % (75 - 83 %). Die mittlere SpO₂ bis zu acht Lebensminuten war in keiner der beiden Gruppen >90 % (Rabi, Yee et al. 2006).

Mariani et al. untersuchten die prä- und postduktale Sauerstoffsättigung bei 110 gesunden, terminlichen Neugeborenen ohne zusätzliche Risikofaktoren. Nach fünf Minuten postnatalen Alters war der mittlere SpO₂-Level präduktal 90 % (84 - 94 %) und postduktal 82 % (76 - 89 %). Diese signifikante Differenz konnte bis zu 15 Lebensminuten postnatal nachgewiesen werden. Der noch erhöhte pulmonal-arterielle Widerstand und der Rechts-Links-Shunt über den Ductus arteriosus unterhält diese Differenz (Mariani, Dik et al. 2007). Die Sauerstoffsättigung während der ersten 24 Lebensstunden wurde von O'Brien et al. untersucht. Bei 90 Neugeborenen erfolgte eine Langzeitaufzeichnung der SpO₂, außerdem wurden Desaturationen, apnoische Pausen und periodische Atmung erfasst. Die mittlere baseline-SpO₂ betrug 98,3 %. Die SpO₂-Level während der 20. - 24. Lebensstunde waren signifikant ($p < 0.03$) niedriger als in einem der anderen Vier-Stunden-Intervalle während der Erfassung. Die höchsten SpO₂-Level wurden während der ersten vier Lebensstunden gemessen, jedoch war dies nicht signifikant. Zusammenfassend sind die SpO₂-Werte während der ersten 24 Lebensstunden höher, als für die erste Lebenswoche bekannt. Sie sind relativ stabil für das Messintervall von 24 Stunden. Der mittlere SpO₂-Level während der 20. - 24. Lebensstunde (97,8 %) ist ähnlich dem für gesunde Neugeborene zwischen 2. und 7. Lebenstag (97,6 %) (O'Brien, Stebbens et al. 2000).

Poets et al. untersuchten die Sauerstoffsättigung an 60 gesunden Neugeborenen in einem Lebensalter von bis zu vier Wochen mittels SpO₂-Messung während der Nacht. Die mittlere baseline-SpO₂ gemessen während regulärer Atmung betrug 97,6 % (92 - 100 %) während der ersten Woche und 98 % (86,6 - 100 %) während 2. bis 4. Lebenswoche ($p > 0,05$). In 95 % der Aufzeichnungen betrug die baseline-SpO₂ zwischen 92 und 100 % (Poets, Stebbens et al. 1996). Levesque et al. untersuchten bei 718 Neugeborenen den Einfluss verschiedener Faktoren auf die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung bei Aufnahme, zur 24. Lebensstunde und bei Entlassung. Geschlecht, Gestationsalter, Ein- und Fünf-Minuten-Apgar-Wert, Geburtsgewicht und Geburtsmodus zeigten keine relevanten Auswirkungen. Hingegen wurde ein statistisch relevanter Einfluss durch den Wachheitsgrad (ruhig, schlafend vs. aufgeregt, schreiend) und das postnatale Alter bei Messung belegt (Levesque, Pollack et al. 2000).

Bei verschiedenen Erkrankungen des Neugeborenen ist die Sauerstoffsättigung erniedrigt. Hierzu zählen in erster Linie, neben pulmonalen Erkrankungen (Meberg, Andreassen et al. 2009) und Infektionen, die congenitalen Herzfehler. Für die Neonatalperiode relevante kritische Herzfehler sind die mit ductusabhängiger System- oder Lungenperfusion sowie Endokardkissendefekte, insbesondere die Transposition der großen Gefäße (TGA). Allen gemeinsam ist die mangelnde Sauerstoffsättigung, die zur Hypoxie führt.

3.2 Angeborene Herzfehler und deren Verlauf

3.2.1 Prävalenz in Deutschland

Die Prävalenz angeborener Herzfehler bei Lebendgeborenen hierzulande wurde über drei Geburtsjahre in der PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) untersucht. Dabei wurden Zusammenhänge zu demografischen und peripartalen Parametern eruiert (Lindinger, Schwedler et al. 2010). Die Versorgung betroffener Neugeborener erfolgt auf hohem Niveau. Dennoch bestehen laut Abdul-Khaliq et al. einige Versorgungslücken, die unter anderem auch die pränatale Diagnostik betreffen. Bei 12 % aller Neugeborenen und bei nur 42 % der Neugeborenen mit schweren Herzfehlern wurde die Diagnose präpartal gestellt (Abdul-Khaliq and Berger 2011). In der Zeit von Juli 2006 bis Juni 2007 wurden 7 245 Neugeborene mit angeborenem Herzfehler in der PAN-Studie erfasst. Die Gesamt-Prävalenz für AHF betrug 1,08 %. Folgende Fehlbildungen wurden am häufigsten registriert: Ventrikelseptumdefekt (VSD: 48,9 %), Atriumseptumdefekt (ASD: 17,0 %), valvuläre Pulmonalstenose (PS: 6,1 %), PDA (4,3 %) und Aortenisthmusstenose (ISTA: 3,6 %). Die Fallotsche Tetralogie (TOF: 2,5 %) und die komplette TGA (2,2 %) waren die häufigsten zyanotischen AHF. Bei 2,8 % wurde ein univentrikuläres Herz registriert, die Hälfte davon waren Neugeborene mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS). Frühgeburtlichkeit, ein Geburtsgewicht unter 2 500g und Mehrlingsgeburten waren vermehrt assoziiert. Bei mehr als 80 % der Kinder wurde die Diagnose in den ersten drei Lebensmonaten gestellt (Lindinger, Schwedler et al. 2010).

3.2.2 Vitien mit ductusabhängiger Systemperfusion

Eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts ist Ursache dieser AHF, die mit einer Häufigkeit von 3 - 10 % vorkommen. Hierzu zählen die komplexe Aortenisthmusstenose (ISTA), das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), die kritische Aortenstenose und der unterbrochene Aortenbogen (CoA) (Tab. 1).

Tabelle 1: Kritische Herzfehler mit ductusabhängigem Systemkreislauf (Bernuth, Aplitz et al. 2007; Dähnert 2010; Lindinger, Schwedler et al. 2010)

Herzfehler / Prävalenz	Symptomatik / Verlauf	Bedeutung / Therapie
Komplexe Aortenisthmusstenose 3,9 : 10 000 Lebendgeborene	leichte Zyanose der unteren Körperhälfte, mit Ductusverschluss Zunahme, dann fehlende Femoralispulse bei Dekompensation Linksherzinsuffizienz, Azidose, Minderperfusion, Anurie, Leberversagen, NEC, Schock	schwer, kritisch Prostaglandininfusion, operatives Risiko 6 - 20 % letaler Verlauf bei Dekompensation möglich
Hypoplastisches Linksherz 1,5 : 10 000 Lebendgeborene	leichte Zyanose, Herzinsuffizienz, bei spontanem Ductusverschluss adhoc kardiogener Schock, unbehandelt letaler Verlauf	schwer, kritisch Prostaglandininfusion Herztransplantation oder mehrstufige operative Versorgung, ungünstige Langzeitprognose
Kritische Aortenstenose 2,4 : 10 000 Lebendgeborene	leichte Zyanose, wenigstens der unteren Körperhälfte, Linksherzinsuffizienz bei Dekompensation Azidose, Anurie, Schock	schwer, kritisch Prostaglandininfusion operatives Risiko 5 - 15 %
Unterbrochener Aortenbogen 0,3 : 10 000 Lebendgeborene	Zyanose der unteren Körperhälfte, frühe Herzinsuffizienz, Schock unbehandelt letaler Verlauf innerhalb weniger Tage	schwer, kritisch Prostaglandininfusion operatives Risiko 18 - 42 %

3.2.3 Vitien mit ductusabhängiger Lungenperfusion

Diese AHF beruhen auf einer Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn. In diese Gruppe der AHF gehören die kritische valvuläre Pulmonalstenose (PS), die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, die Fallotsche Tetralogie (TOF) und die Ebstein-Anomalie (Tab. 2).

Tabelle 2: Kritische Herzfehler mit ductusabhängigem Lungenkreislauf (Bernuth, Apitz et al. 2007; Dähnert 2010; Lindinger, Schwedler et al. 2010)

Herzfehler / Prävalenz	Symptome / Verlauf	Bedeutung / Therapie
Kritische valvuläre Pulmonalstenose 6,6 : 10 000 Lebendgeborene	Zyanose, bei Ductusverschluss schwere Zyanose, Kreislaufdekomensation, kardiale Insuffizienz, unbehandelt letaler Verlauf	kritisch möglich, dann schwer Prostaglandininfusion Ballonvalvuloplastie oder operative Korrektur Letalitätsrisiko für beide Strategien 1 - 3 %
Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum 0,3 : 10 000 Lebendgeborene	Zyanose, Azidose, Hepatomegalie und Ödembildung, Rechtsherzinsuffizienz unbehandelt 85 % letaler Verlauf im 1. Lebensjahr	kritisch, schwer Prostaglandininfusion mehrstufige operative Versorgung 10-Jahres-Überlebensrate 66 - 80 %
Fallot-Tetralogie 2,7 : 10 000 Lebendgeborene	Zyanose, pulmonale Minderperfusion, bei Ductusverschluss kritisch, schwere Zyanose, hypoxämische Anfälle, insgesamt keine vitale Gefährdung	nicht kritisch, zyanotisch, schwer Prostaglandininfusion mehrstufige operative Versorgung
Ebstein-Anomalie 0,4 : 10 000 Lebendgeborene	Zyanose mit Verschlechterung bei Ductusverschluss schwere Formen letal, bereits intrauterin oder früh neonatal	kritisch möglich, dann schwer Prostaglandininfusion mehrstufige operative Versorgung

3.2.4 Weitere primär zyanotische Herzfehler

Diese Herzfehler stellen eine inhomogene Gruppe mit differenter Bedeutung des Ductus arteriosus dar. Zu diesen Vitien mit Zyanose als führendem Symptom zählen die komplette Transposition der großen Gefäße (TGA), der Double outlet right ventricle (DORV), der Truncus arteriosus communis und die totale Lungenvenenfehl drainage (TAPVD) (Tab. 3).

Tabelle 3: Kritische, primär zyanotische Herzfehler (Bernuth, Apitz et al. 2007; Dähnert 2010; Lindinger, Schwedler et al. 2010)

Herzfehler / Prävalenz	Symptome / Verlauf	Bedeutung / Therapie
Komplette Transposition der großen Arterien 2,3 : 10 000 Lebendgeborene	Primäre, schwere Zyanose akut lebensbedrohlich bei Ductusverschluss, letaler Verlauf möglich	kritisch, schwer Prostaglandininfusion Operative Korrektur Perioperatives Risiko <6 %
Double outlet right ventricle 1,1 : 10 000 Lebendgeborene	Inhomogenes Krankheitsbild postnatale Zyanose, Zunahme möglich	Prostaglandininfusion operative Versorgung je nach Morphologie
Truncus arteriosus communis 0,5 : 10 000 Lebendgeborene	zentrale Zyanose oder kardiale Insuffizienz	kritisch möglich, schwer medikamentöse Rekompensation operative Frühkorrektur je nach Subtyp
Totale Lungenvenenfehl mündung 0,6 : 10 000 Lebendgeborene	obstruktive Form: Zyanose, röntgenologisch weiße Lunge nicht obstruktive Form: leichte Zyanose	kritisch möglich, schwer Prostaglandin führt bei infradiaphragmaler Form zur dramatischen Zyanosezunahme echter Notfall, sofortige operative Korrektur

3.3 Pränataldiagnostik

Der pränatale Ultraschall wird seit Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts zum Screening auf AHF angewandt. Die Sensitivität des pränatalen Ultraschalls ist für AHF (34 %) deutlich geringer, als für ZNS- (88 %) oder für urogenitale Fehlbildungen (89 %) (Levi 2003). Zwischen der 18. und 20. Gestationswoche findet das Screening auf anatomische Fehlbildungen statt, wobei ein Erstscreening in der 12. Gestationswoche keine statistisch relevante Änderung der Detektionsrate zeigt (Westin, Saltvedt et al. 2006). Andere Autoren geben die 20. bis 22. Schwangerschaftswoche als optimalen Zeitraum für die Or-

gandiagnostik an (Geipel, Gembruch et al. 2010). Zur Sicherheit sollte ein Zweitscreening in der 30. Schwangerschaftswoche angeboten werden, da bei sehrzeitigem Erstscreening sich spät entwickelnde Läsionen unerkannt bleiben (Allan 2003). Eine erneute differenzierte Organbeurteilung in der 29. bis 32. Gestationswoche empfiehlt Strauss (Strauss 2010). Bereits im Vier-Kammer-Blick können ventrikuläre und atrioventrikuläre Septumdefekte sowie Malformationen mit Asymmetrie der Ventrikel detektiert werden (Axt-Fliedner, Chiriac et al. 2009). Der Fünf-Kammer-Blick erlaubt die Beurteilung der großen herznahen Gefäße, d.h. des Ausflusstraktes (Westin, Saltvedt et al. 2006).

Die Diagnose eines AHF wird bei 12 % aller Neugeborenen und nur bei 41 % der schweren AHF pränatal gestellt. Regionale Unterschiede bestehen (Abdul-Khaliq and Berger 2011). Durch die Feindiagnostik werden nach neueren Studien in Abhängigkeit des untersuchenden Zentrums bis zu 57 % der congenitalen Herzfehlbildungen diagnostiziert (Tegnander, Williams et al. 2006). Noch vor knapp 20 Jahren wurden je nach Methode und Zeitpunkt mittels Vier-Kammer-Blick im Screening zur 18. Woche bis 26 % und im Dritt-Trimester-Screening bis 39 % der kritischen AHF erkannt (Tegnander, Eik-Nes et al. 1995). Eine Studie von Kirk im etwa gleichen Zeitraum erfasste im Vier-Kammer-Blick 47 % der abnormen Herzkonfigurationen, hingegen mit Beurteilung der Aortenwurzel wurden 78 % der kritischen congenitalen Herzfehler (CCHD) bereits vorgeburtlich erkannt (Kirk, Riggs et al. 1994). Mit Ausbildungsstand und Routine des Ultraschall-Untersuchers (Hunter, Heads et al. 2000; Levi 2003; Wong, Chan et al. 2003; Tegnander and Eik-Nes 2006) und Anwendung festgelegter Scoring-Methoden steigt die Detektionsrate der AHF (Sairam, Awadh et al. 2009). Der Erfolg des Ultraschallscreenings ist auch vom Body-Mass-Index (BMI) der Mutter abhängig (Wong, Chan et al. 2003; Westin, Saltvedt et al. 2006).

Für die fetale Echokardiografie zeigte sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 99,9 %, wenn diese von einem Spezialisten durchgeführt wurde (Sharony, Fejgin et al. 2009). Durch die Pränataldiagnostik konnte die Detektionsrate des HLHS siebenfach gesteigert werden, die Atrioventrikulärer Septumdefekte (AVSD) jedoch nur dreifach (Richmond and Atkins 2005). Studien aus den USA belegen eine Detektionsrate von über 50 % für AHF mit funktionell univentrikulärem Herzen, für Läsionen bei zwei vorhandenen Herzkammern liegt diese jedoch unter 30 % (Mahle, Newburger et al. 2009). Probleme in der pränatalen Erkennung bereitet die totale Anomalie des pulmonal-venösen Rückstroms (Riede, Dahnert et al. 2009).

Das Spektrum pränatal diagnostizierter Herzfehler unterscheidet sich sehr deutlich von dem postnatal diagnostizierter. So führen Links- und Rechtsherzhypoplasien sowie komplexe Vitien häufig zum intrauterinen Fruchttod oder zur Terminierung der Gravidität. Hunter et al. benennen eine Rate der Schwangerschaftsabbrüche von mehr als 50 %, sodass die Inzidenz von CCHD im Beobachtungszeitraum (1994 - 1997) von 3,3 : 1 000 auf 2,6 : 1 000 Lebendgeborene sank (Hunter, Heads et al. 2000). Eine Veränderung der Prävalenz lebensbedrohlicher kardiovaskulärer Fehlbildungen bei Lebendgeborenen zeigte sich jedoch nicht (Wren, Reinhardt et al. 2008). Im Zeitraum von 1994 - 1997 wurde eine korrekte pränatal-sonografische, fetale Diagnose für congenitale Fehlbildungen, z.B. des Herzens und des ZNS, bei 56 % der terminierten Schwangerschaften durch Obduktion nachgewiesen. Bei 11 % wurden nicht alle Anomalien durch die Obduktion bestätigt (falsch-positiv), zusätzliche Anomalien (falsch-negativ) wurden bei 28 % der Feten festgestellt (Faber, Stepan et al. 2001). In einer Untersuchung von Friedberg et al. wurden 99 % der Schwangeren einem pränatalen Ultraschallscreening unterzogen, nur 28 % der AHF wurden pränatal diagnostiziert. Die niedrigste pränatale Detektion wurde bei totaler Lungenvenenfehl drainage (0 %), bei TGA (19 %) und bei Linksherzobstruktion (23 %) beschrieben. Hingegen konnten Heterotaxie (82 %), univentrikuläres Herz (64 %) und hypoplastisches Linksherz (61 %) am sichersten diagnostiziert werden (Friedberg, Silverman et al. 2009).

Wren et al. untersuchten den 20-Jahres-Trend in der Diagnose lebensbedrohlicher neonataler kardiovaskulärer Fehlbildungen. Bei einer Häufigkeit von 6,4 : 1 000 Lebendgeborene waren 15 % der Fehlbildungen potentiell lebensbedrohlich. Die Diagnose wurde in 8 % pränatal, 62 % postnatal vor Entlassung aus der Geburtsklinik, 25 % nach Entlassung und in 5 % post mortem gestellt. Im Beobachtungszeitraum beschrieben Wren et al. einen positiven Trend: die Diagnose wurde in 20 % antenatal gestellt, es trat kein Fall postmortaler Diagnose auf. Unter den 25 % nicht diagnostiziert entlassener Neugeborener nahmen Patienten mit Coarctatio aortae (CoA) 54 %, mit unterbrochenem Aortenbogen 44 %, mit Aortenklappenstenose (AS) 40 % und mit totaler Lungenvenenfehl drainage 37 % ein (Wren, Reinhardt et al. 2008). Eine pränatale Diagnosestellung verbessert das postnatale Outcome von Neugeborenen mit TGA (Bonnet, Coltri et al. 1999), HLHS (Tworetzky, McElhinney et al. 2001) und CoA (Franklin, Burch et al. 2002; Wren, Reinhardt et al. 2008). Die potentiell gefährlichsten AHF, die vor Entlassung aus der Geburtsklinik übersehen werden, sind die CoA und die AS (Wren, Reinhardt et al. 2008). Beson-

ders lebensbedrohliche congenitale kardiovaskuläre Malformationen (CCVM) werden mit dem geburtshilflichen DEGUM-2-Ultraschall-Screening oder der klinischen Untersuchung in der frühen Neugeborenenperiode nicht erkannt (Koppel, Druschel et al. 2003). Der Erfolg des pränatalen Screenings wird entscheidend vom Typ des AHF und von den Gegebenheiten der Ultraschalluntersuchung beeinflusst (Friedberg, Silverman et al. 2009). Als aktuell modernste pränatale Untersuchung sei noch die fetale Magnetresonanztomografie genannt. Sie ist jedoch kostenintensiv, nicht flächendeckend verfügbar und wird überwiegend zur spezifischen Diagnostik von Fehlbildungen des Zentralnervensystems (ZNS), der Lungen und komplexer Fehlbildungssyndrome in spezialisierten Zentren genutzt (Gagnon, Wilson et al. 2009).

3.4 Postnatale Erkennung angeborener Herzfehler

3.4.1 Klinische Untersuchung

Die meisten Neugeborenen mit bedeutenden kardiovaskulären Malformationen sind bei Geburt asymptomatisch (Wren, Reinhardt et al. 2008), bis zu 50 % bleiben es auch in den ersten Lebenstagen (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). Die Ergebnisse der ersten beiden Routine-Vorsorgeuntersuchungen U1 und U2 sind in entscheidendem Maß von der Ausbildung und Erfahrung des Untersuchers abhängig (Meberg 2008). Ein unauffälliger klinischer Befund schließt einen AHF nicht aus (Wren, Richmond et al. 1999). Der Nutzen einer klinischen Untersuchung wird als gering eingeschätzt (Richmond, Reay et al. 2002), sie gilt als inadäquates Screening für CCVM (Knowles, Griebisch et al. 2005). Symptome, die bei Neugeborenen mit AHF auftreten, sind unspezifisch, jedoch synoptisch betrachtet zur Verdachtsdiagnose führend. So besteht bei klinisch gestellter Diagnose eine Falschpositiv-Rate von nur 0,5 % (Griebisch, Knowles et al. 2007). Typische Hinweise sind Zyanose und gestörte periphere Perfusion, Tachypnoe, Tachykardie, Pulsdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität, Hepatomegalie (Mellander and Sunnegardh 2006), im Verlauf Trinkschwäche und Schwitzen. Zyanose ist jedoch ein schlechter klinischer Marker, welcher erst spät sichtbar wird (Barrington 2009) und zwischen den einzelnen Untersuchern eine große interindividuelle Varianz aufweist (O'Donnell, Kamlin et al. 2007). Erst ab einer $SpO_2 < 80 - 85 \%$ wird eine zentrale Zyanose sichtbar (Tabin 2006). Das Fehlen eines Herzgeräuschs schließt einen AHF nicht aus (Massin and Dessy 2006). Mehr als 55 % der Kinder mit AHF haben kein Herzgeräusch (Bakr and Habib 2005).

Je nach Symptomatik des Herzfehlers treten die zur Diagnose führenden Symptome zeitlich verschieden in Zusammenhang mit dem Ductusverschluss auf. Bei 90 % der gesunden, terminlich geborenen Kinder verschließt sich der Ductus arteriosus funktionell innerhalb von 72 Lebensstunden (Teixeira and McNamara 2006). Auch bei einer Entlassung der Neugeborenen aus der Klinik nach postnatal 72 Stunden muss demnach die Umstellung des fetalen Kreislaufs, insbesondere bei AHF nicht erfolgreich abgeschlossen sein. Einer englischen Studie zufolge werden ca. 25 % der Neugeborenen mit kritischem AHF ohne Diagnosestellung von der Entbindungsstation entlassen. In diesen Fällen betrug das mittlere Alter bei Diagnose sechs Wochen (Brown, Ridout et al. 2006). In einer prospektiven belgischen Studie wurde die Diagnose bei 44 % der Kinder mit AHF erst nach Entlassung aus der Geburtsklinik gestellt (Massin and Dessy 2006). Entsprechend einer Publikation aus den USA wird bei 7 : 100 000 Lebendgeborenen die Diagnose „kritischer AHF“ verspätet oder nicht gestellt (Mahle, Newburger et al. 2009). Eine späte Diagnosestellung tritt bei ductusabhängiger Systemperfusion in 30 % und bei nicht ductusabhängigen Defekten in 38 % der Fälle auf (Mellander and Sunnegardh 2006). Kinder mit hypoplastischem Linksherz werden aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes häufiger vor Entlassung aus der Geburtsklinik diagnostiziert.

Die neonatale klinische Routineuntersuchung detektiert mehr als 50 % der Kinder mit congenitalen kardiovaskulären Malformationen (CCVM) nicht (Abu-Harb, Wyllie et al. 1994; Chang, Gurvitz et al. 2008). Eins von zehn Kindern mit CCVM, die im 1. Lebensjahr versterben, ist bis dahin noch nicht diagnostiziert. Von denen, die in der ersten Lebenswoche versterben, haben sogar 25 % noch keine Diagnose (Koppel, Druschel et al. 2003). Die Aortenisthmusstenose wird nur bei 50 % der Kinder in den ersten drei Lebensmonaten diagnostiziert (Abdul-Khaliq and Berger 2011). Mellander und Sunnegardh registrierten eine steigende Zahl bei Entlassung noch nicht diagnostizierter Neugeborener mit AHF (13 % im Zeitraum 1993 - 95 vs. 26 % im Zeitraum 1999 - 2001) (Mellander and Sunnegardh 2006). Bei nicht erfolgter Pränataldiagnostik, postnatal verkürzter oder nicht vorhandener stationärer Beobachtungszeit sowie nicht pädiatrischer Nachbetreuung muss ein höheres Risiko an nicht erkannten AHF für diese Neugeborenen angenommen werden. Eine frühe postnatale Diagnosestellung hingegen reduziert die Morbidität und Mortalität (Brown, Ridout et al. 2006). In vielen Studien wurde die Effektivität von Screeningmethoden zur frühzeitigen Erkennung von AHF untersucht, eine sichere Empfehlung konnte nicht ausgesprochen werden. In den letzten Jahren wurde die Pulsoxymetrie

verbunden mit der klinischen Untersuchung als hilfreich eingestuft (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006; Griebisch, Knowles et al. 2007; Chang, Gurvitz et al. 2008).

3.4.2 Bildgebende Diagnostik

3.4.2.1 Echokardiografie

Sands et al. untersuchten in einer großen randomisierten Studie die Effektivität des kardialen Ultraschall-Screenings bei vermeintlich gesunden Neugeborenen. Dabei wurden mehr als doppelt so viele AHF wie durch die klinische Untersuchung erkannt. Jedoch stellten den größten Anteil davon Minor-AHF dar. Die Zahl der Neugeborenen, die erst nach Entlassung detektiert wurden, ging dabei gegen Null (Sands, Craig et al. 2002; Meberg 2008). Die Screening-Echokardiografie hat die höchste Detektionsrate für AHF (Knowles, Griebisch et al. 2005). Für die Diagnostik pathologischer Herzgeräusche mittels Echokardiografie werden Sensitivität und Spezifität mit je 100 % angegeben (Yi, Kimball et al. 2002). Die Screening-Echokardiografie ist die kostenintensivste Methode und hat eine Falsch-Positiv-Rate von 5 % (Knowles, Griebisch et al. 2005).

3.4.2.2 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist wegen der fehlenden Strahlenbelastung und des optimalen Weichteilkontrasts zur Untersuchung Neugeborener mit Organfehlbildungen gut geeignet. Zur Klärung von Herz- und Gefäßfehlbildungen werden spezielle ultraschnelle Sequenzen unter Atemtriggerung und Nutzung geeigneter Spulen verwendet. Eine optimale Aussagefähigkeit sowohl für morphologische als auch für funktionelle Störungen wird somit erreicht. Die Anwendung von Gadolinium als Kontrastmittel kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Entstehung einer schweren nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) führen. Dies gilt in besonderem Maße auch für Früh- und Reifgeborene aufgrund der noch physiologischen Unreife der Nephronen (Bongartz, Weishaupt et al. 2008; Mentzel 2010). Als endogenes Kontrastmittel wird das elektromagnetisch markierte arterielle „blood water“ bei der „Arterial Spin-labeled Perfusion Magnetic Resonanz Imaging“, einer neuen Technik, verwendet. Bei dieser Methode liegt der Vorteil darin, dass eine intravasculäre Gabe von Kontrastmittel oder radioaktiv markiertem Tracer nicht notwendig ist (Goff, Buckley et al. 2009).

3.4.3 Noninvasive Verfahren zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung

3.4.3.1 Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie als nicht invasives Messverfahren der Sauerstoffsättigung macht sich das unterschiedliche Absorptionsverhalten von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zunutze. Zwei Licht emittierende Dioden (LED) senden Licht differenter Wellenlänge, zum Beispiel 660 und 940 nm aus (Schöller 1994; Poets 2010). Oxyhämoglobin absorbiert Licht einer Wellenlänge zwischen 850 und 1000 nm, d.h. im infraroten Bereich, Desoxyhämoglobin absorbiert Licht einer Wellenlänge zwischen 600 und 750 nm, also im roten Spektralbereich. Mittels Fotodiode wird die Intensität des durchscheinenden Lichtes gemessen. Sie ist abhängig von den differenten Gewebeanteilen des Patienten im Bereich des angelegten Sensors. Man unterscheidet einerseits zwischen konstanten Absorptionsanteilen durch Gewebe, Knochen, Knorpel, venöse, kapilläre sowie arterielle Gefäße und andererseits sich ändernden Anteilen durch das in der Systole in das Gewebe einströmende arterielle Blut. Dementsprechend wird der konstant absorbierte, basale Anteil einer jeden Wellenlänge als „Direct Current“ (DC) bezeichnet, der variable als „Alternating Current“ (AC) (Poets 2010). Um die variable, pulsatile Komponente zu ermitteln, wird ca. 500-mal pro Sekunde ein Lichtimpuls freigesetzt und durch den Fotodetektor registriert. Der Maximal- und Minimalwert einer solchen Messserie wird ermittelt. Die Differenz dieser Werte ergibt die Absorption der pulsatilen, arteriellen Komponente. Im Weiteren berechnet das Pulsoxymeter das Verhältnis R aus den im roten (660 nm) und infraroten (910 nm) Bereich ermittelten Quotienten aus pulsatiler (AC) und basaler (DC) Absorption. Diese Ratio korreliert direkt mit der arteriellen Sauerstoffsättigung und ist unbeeinflusst von den Gewebeeigenschaften (Schöller 1994; Poets 2010).

$$R = (AC_{660} / DC_{660}) / (AC_{910} / DC_{910})$$

Die Pulsoxymetrie beruht auf zwei technologischen Grundlagen:

- Messung der Pulsation des arteriellen Blutstroms, d.h. der Volumenänderung mittels optischer Plethysmografie
- Verwendung spezifischer Wellenlängen, um die Lichtabsorption bestimmter Substanzen zu messen, d.h. mittels Spektrofotometrie unter Nutzung des Lambert-Beerschen Gesetzes.

$$I_{\text{out}} = I_{\text{Led}} e^{-\alpha d} \text{ mit } \alpha = \sum \varepsilon_i(\lambda_i) c_i$$

Das Verhältnis von empfangener (I_{out}) zu emittierter (I_{Led}) Lichtintensität hängt demnach exponentiell von der Schichtdicke (d) des absorbierenden Mediums und vom Absorptionskoeffizienten (α) ab. Dieser ist abhängig von der Konzentration (c_i) des absorbierenden Stoffes und dessen molaren Extinktionskoeffizienten (ε_i) sowie der Wellenlänge (λ_i) des Lichtes ab (Schöller 1994).

Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist vom Sauerstoffpartialdruck, von der Sauerstoffsättigung und vom Hämoglobingehalt des Blutes abhängig. Ca. 98 % des Sauerstoffs werden an Hämoglobin gebunden transportiert, 1 - 2 % sind im Plasma gelöst. Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt die Beziehung zwischen Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung (Abb.1).

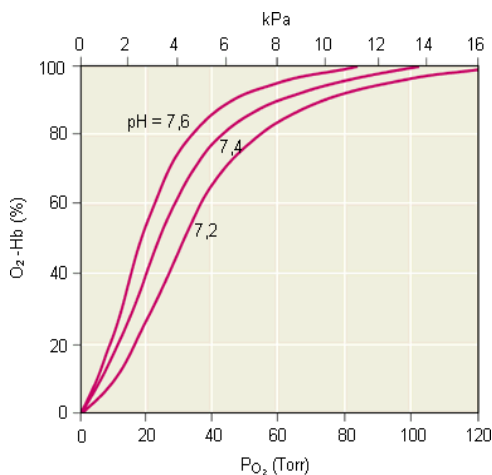


Abb. 1: Sauerstoffbindungskurve (Hoffmann and Roche 1999)

Die **fraktionelle Sauerstoffsättigung** ($\text{SO}_{2\text{frac}}$) ist der Anteil des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) im Verhältnis zum Gesamthämoglobin, der sich aus der Summe des oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb), des reduzierten Hämoglobins (red. Hb), des Methämoglobins (MetHb) und des Carboxy-Hämoglobins (COHb) zusammensetzt:

$$\text{SO}_{2\text{ frac}}[\%] = (\text{O}_2\text{Hb} / (\text{O}_2\text{Hb} + \text{red. Hb} + \text{MetHb} + \text{COHb})) \times 100$$

Die Bestimmung der fraktionellen Sauerstoffsättigung kann durch invasive Verfahren, zu denen arterielle Blutentnahmen oder ein arterieller Gefäßkatheter notwendig sind, erfolgen. Seltene Dyshämoglobin-Fraktionen werden dabei nicht berücksichtigt. Liegen keine Dyshämoglobinanteile im Blut vor, so sind fraktionelle und funktionelle Sauerstoffsättigung identisch.

Die **funktionelle Sauerstoffsättigung** ($SO_{2\text{func}}$) berücksichtigt die Hämoglobinderivate MetHb und COHb nicht (Schöller 1994):

$$SO_{2\text{ func}}[\%] = (O_2Hb / (O_2Hb + \text{reduziertes Hb})) \times 100$$

Je nach Typ messen Pulsoxymeter die funktionelle oder die fraktionelle Sauerstoffsättigung. Die fraktionelle Sauerstoffsättigung ist um ca. 2 % niedriger als die funktionelle (Richmond, Reay et al. 2002; Valmari 2007). Das fetale Hämoglobin wird in der funktionellen Sauerstoffsättigung nicht berücksichtigt. Deshalb ist die Genauigkeit der Pulsoxymetrie besonders bei Neugeborenen ab einem Messwert unter 80 % begrenzt (Shiao and Ou 2007).

Die Messgenauigkeit von Pulsoxymetriegeräten wird durch Bewegungsartefakte, venöse Pulsation, Minderperfusion und Gewebestruktur der Applikationsstelle, Hämoglobin-Varianten, optische Störstrahlung und Farbstoffe beeinflusst (Schöller 1994; Poets 2010). Deshalb werden die Messwerte statistisch ausgewertet, um die Störsignalunterdrückung zu verbessern. Dieses Verfahren zur Berechnung der Sauerstoffsättigung wird als Splitted-Pulse-Wave-Algorithmus bezeichnet (Schöller 1994). Eine andere Möglichkeit der Reduktion des so genannten Hintergrundrauschens („Noise“) ist die Alarmverzögerung auf einen kritischen Abfall der „Signal-to-Noise“-Ratio durch Bewegungsartefakte. Die Filterung mittels Vergleich von pulsoxymetrisch ermittelter Pulsfrequenz und Herzfrequenz aus dem zeitgleich abgeleiteten EKG ist eine weitere Methode der Störsignalverarbeitung (Poets 2010).

3.4.3.2 Peripherer Perfusionsindex

Der Periphere Perfusionsindex (PPI) ist ein Maß der Gewebepfusion und für das Monitoring der postnatalen Veränderung der Gewebepfusion geeignet (Cresi, Pelle et al. 2010). An neueren Pulsoxymetriegeräten kann der PPI als Quotient der pulsatilen, arteriellen und der nicht-pulsatilen, vom Gewebe beeinflussten Komponente abgelesen werden. Während die Gewebekomponente konstant bleibt, kann sich je nach Volumensituation die Perfusion im untersuchten Gewebeabschnitt entsprechend der arteriellen Komponente verändern. Dies wird plethysmografisch erfasst (Opitz and Poets 2009). Der mediane PPI-Level wurde von Granelli et al. mit 1,70 angegeben. Bei 56 % der untersuchten Neugeborenen mit ductusabhängiger Obstruktion des linken Herzens oder des Aortenbogens trat ein pathologisch niedriger PPI $<0,70$, entsprechend der 5. Perzentile, auf (Granelli and Ostman-Smith 2007). Somit könnte der PPI eine ergänzende diagnostische Methode dar-

stellen, die die Sensitivität des Routine-POS zur Früherkennung obstruktiver Linksherzerkrankungen verbessert (de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009).

3.4.3.3 Nahinfrarotspektroskopie

In den letzten beiden Jahrzehnten wurden weitere Methoden zum Monitoring kritisch kranker Früh- und Neugeborener etabliert. Mit der Near infrared spectroscopy (NIRS) , die 1985 erstmals zum Monitoring von Veränderungen der Sauerstoffsättigung des Hirngewebes bei Frühgeborenen eingesetzt wurde, liegt ein nicht invasives, bettseitig verwendbares Verfahren vor, das mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich und einer minimalen Energieabgabe für diese Risikopatientengruppe geeignet ist. Der Einsatz erfolgt noch nicht routinemäßig (Goff, Buckley et al. 2009). Die NIRS wird aber während der kardiochirurgischen Versorgung Neugeborener mit AHF angewendet (McQuillen, Barkovich et al. 2007).

3.4.4 Postnatale Erfassung angeborener Herzfehler in Thüringen im Rahmen der PAN-Studie

Im Erfassungszeitraum vom 01.07.2007 bis 30.06.2008 wurden 102 Neugeborene, die in Thüringen geboren wurden, an die PAN-Studienzentrale gemeldet (Tab. 4). Für 26,5 % der Kinder erfolgte die Meldung anonymisiert, sodass eine Zuordnung zum Geburtsort nicht erfolgen konnte. Nur vier AHF waren als pränatal bekannt, 18 als postnatal diagnostiziert gemeldet worden. Keine Angabe zur Diagnosestellung lag in 78,4 % vor (PAN-Studie-Anfrage-May_19.08.2011).

Tabelle 4: Diagnosen und Anzahl (n) der aus Thüringen gemeldeten Patienten aus der PAN-Studie im Abfragezeitraum 01.07.2007 - 30.06.2008 (PAN-Studie-Anfrage-May_19.08.2011)

Diagnose		Anzahl (n)
Fallotsche Tetralogie	TOF	2
Dextro-Transposition der großen Arterien	d-TGA	4
Sinus-venosus-Defekt		1
Totale subkardiale Lungenvenenfehlmündung		1
Totale anomale pulmonale Venendrainage	TAPVD	1
Atriumseptumdefekt	ASD	6
Atriumseptumdefekt Secundum-Typ	ASD secundum	37
Tricuspidalatresie	TA	1
Atrioventrikulärer Septumdefekt	AVSD	1
Ventrikelseptumdefekt	VSD	4
Ventrikelseptumdefekt perimembranös	VSD	8
Ventrikelseptumdefekt muskulär	VSD	12
Ventrikelseptumdefekt subarteriell	VSD	3
Ventrikelseptumdefekt inlet	VSD	1
Ventrikelseptumdefekt klein	VSD	1
Ventrikelseptumdefekt multipel	VSD	1
Truncus arteriosus communis	TAC	2
Pulmonalstenose valvulär	PS	1
Pulmonalarterienstenose	PAS	1
Aortenstenose valvulär	AS	2
Persistierender Ductus arteriosus	PDA	3
Coarctatio aortae	CoA	8
Anomaler Ursprung der Coronararterie		1
Gesamt		102

3.5 Einsatz der Pulsoxymetrie als Screeningmethode

Ein medizinisches Screening ist eine Untersuchungsmethode, die eine festgelegte Personengruppe unter standardisierten Bedingungen auf das Vorliegen bestimmter Erkrankungen untersucht. Dabei wird der geringere Teil der untersuchten Personen einen auffälligen Befund aufweisen, d.h., dass letztlich auch viele Gesunde untersucht werden. Deshalb müssen für die Zielkrankheit folgende Fakten zutreffen (Koppel, Druschel et al. 2003; Pötzsch 2010):

1. Die Krankheit ist für die Volksgesundheit von Bedeutung.
2. Die Epidemiologie und der Verlauf, auch ohne Behandlung, sind bekannt.
3. Für die Erkrankung ist eine effiziente, evidenzbasierte Therapie bekannt. Bei Früherkennung besteht eine deutlich bessere Prognose.
4. Die Kosten für Diagnostik und Therapie sollten im Hinblick auf den Nutzen der Früherkennungsuntersuchung ausgewogen sein.

Screeningmethoden müssen folgende Anforderungen erfüllen (Pötzsch 2010):

1. Das Testverfahren ist einfach anwendbar und soll eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, d.h. der Test soll die gesuchte Erkrankung bzw. die bestehenden Risikofaktoren mit möglichst großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen können.
2. Eine Akzeptanz des Testverfahrens sollte in der Bevölkerung vorliegen.
3. Positiv getestete Individuen erhalten eine festgelegte weiterführende Diagnostik und eine evidenzbasierte Therapie.

Bislang wurde in zahlreichen Studien nach einer Screeningmethode gesucht, die sich als effektiv für die Erkennung von Neugeborenen mit AHF erweist. In den letzten Jahren hat man die Pulsoxymetrie als eine hilfreiche Methode zur Detektierung dieser Kinder erachtet (Chang, Gurvitz et al. 2008), weil pathologische Messwerte vor klinischen Zeichen und Symptomen, welche zur Verdachtsdiagnose AHF führen, detektiert werden können (Riede, Dahnert et al. 2009). Das Pulsoxymetriescreening am 1. Lebenstag fördert die frühe Diagnosestellung noch in der Klinik und reduziert die Zahl der nicht oder erst nach Entlassung diagnostizierten Neugeborenen mit kritischem AHF (Meberg, Andreassen et al. 2009). Laut Knowles et al. ist „die Pulsoxymetrie eine hoffnungsvolle alternative Neugeborenenenscreeningmethode“ (Knowles, Griebisch et al. 2005). Die Ergebnisse von de-Wahl Granelli et al., die die Detektionsrate von ductusabhängigen AHF durch die Einfüh-

rung der Pulsoxymetrie auf 92 % steigern konnten, bestätigen diese Aussage (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005).

Sendelbach et al. hingegen fanden durch Anwendung des Pulsoxymetriescreenings keine Verbesserung in der Diagnostik von AHF, vielmehr seien allein die klinischen Symptome wegweisend (Sendelbach, Jackson et al. 2008). Valmari zeigte, dass das Pulsoxymetriescreening nicht sensitiv genug ist, um als eigenständige Screeningmethode zu gelten (Valmari 2007). Bei ausgeprägtem zentralen Rechts-Links-Shunt können kritische AHF, wie zum Beispiel eine Coarctation mit großem VSD oder eine kritische Aortenstenose im POS unerkannt bleiben (Hetzl, Glanzmann et al. 2007). Gleiches gilt für das hypoplastische Linksherzsyndrom (Shastri, Clarke et al. 2011). Die Pulsoxymetrie als Screening-Verfahren ist durch die einfache Nutzbarkeit der Pulsoxymeter sowie den geringen Zeitaufwand, die kurze Trainingsphase für das medizinische Personal, die niedrigen Kosten (Aamir, Kruse et al. 2007) und die gute Akzeptanz durch Neugeborene und Eltern als universelles, flächendeckend anzuwendendes Screening (Tautz, Merkel et al. 2010) für alle Neugeborenen vor Entlassung geeignet (Lorenz, Ammer et al. 2007). Das Pulsoxymetriescreening ist kurzfristig betrachtet kostenneutral, langfristig gesehen kosteneffektiv aufgrund der Prävention neurologischer Spätfolgen und Reduktion der präoperativen neonatalen Intensivpflege (de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009). Arlettaz et al. erreichten in einer prospektiven Multicenter-Studie zum Screening für AHF mittels Pulsoxymetrie mit einem cut-off von 95 % Sauerstoffsättigung eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 99,7 %, einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 100 %. Der positive prädiktive Wert (PPV) war mit 63 % suboptimal. Die hohe Zahl falsch positiver Fälle ergab sich durch den sehr frühen Messzeitpunkt zwischen 6. und 12. Lebensstunde und der so detektierten pulmonalen Hypertension (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). Griebisch et al. geben eine Falsch-positiv-Rate von 1,3 % an (Griebisch, Knowles et al. 2007). Der potentielle Nutzen der frühen Detektion einer Hypoxämie, verursacht durch einen AHF oder eine schwere extrakardiale Erkrankung, wiegt den Nachteil der erhöhten Falsch-positiv-Rate zum Teil auf (Meberg, Brugmann-Pieper et al. 2008). Eine Sauerstoffsättigung <95 % bei Durchführung der Erstmessung während der ersten 24 Lebensstunden hatten in einer Studie von Richmond et al. 4,7 % der untersuchten Neugeborenen. Bei Messung nach 24 Lebensstunden betrug diese Rate nur 2,8 % (Richmond, Reay et al. 2002). Eine Tendenz zu höherer Sauerstoffsättigung mit steigendem Alter und eine geringere Zahl an Nachmessungen bzw. falsch-positiven Befunden bei Messung am 2. Lebenstag lassen sich somit ableiten. Rügger et al. wiesen nach, dass die mittlere Sauerstoffsätti-

gung an rechter und linker Hand gemessen, keine Differenz aufweist (95,7 % an rechter und 95,7 % an linker Hand). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss durch pulmonale Hypertension auf die Messwerte von rechter und linker Hand. Dies wurde durch Subgruppenbildung (Frühgeborene, Neugeborene mit Luftnot, per Kaiserschnitt Geborene, Messung in den ersten 15 Lebensminuten) unterlegt. Die Sättigung am Fuß betrug im Mittel 94,9 %. Die Differenz der mittleren Messwerte von 0,8 % zwischen rechter Hand und Fuß wurde durch das Alter bei Messung und das Geburtsgewicht statistisch signifikant beeinflusst, nicht aber durch den Geburtsmodus (Ruegger, Bucher et al. 2010). Hoke et al. beschrieben die mittlere Differenz der SpO₂ zwischen oberer und unterer Extremität mit <1 % (Hoke, Donohue et al. 2002). Andere Autoren identifizierten Neugeborene mit CCHD bei einer SpO₂-Differenz von mehr als 3 – 4 % (Reich, Miller et al. 2003; de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005).

Der Messzeitpunkt für die erste Pulsoxymetrie differiert in verschiedenen Studien von zwei bis über 24 Lebensstunden (Thangaratinam, Daniels et al. 2007). Eine Sauerstoffsättigung <96 %, gemessen an der unteren Extremität nach der 20. Lebensstunde, ist laut Barrington, bei Durchführung durch einen erfahrenen Untersucher mittels eines gegen Bewegungsartefakte resistenten Pulsoxymeters und einer Messdauer von mindestens 360 Sekunden, ein sicherer Indikator für einen dukтусabhängigen, rechtsseitigen AHF. Eine Differenz der Sauerstoffsättigung von mehr als 3 % zwischen rechter Hand und unterer Extremität kann ein nützlicher Indikator für linksseitige AHF sein (Barrington 2009).

Für den Einsatz als generelle Screeningmethode müssen definierte Grenzwerte der Sauerstoffsättigung und des Messzeitpunktes sowie exakte Algorithmen zur Versorgung bei pathologischem Befund und zur Aufarbeitung falsch negativer und falsch positiver Befunde etabliert sein (Liske, Greeley et al. 2006).

In Verbindung mit der klinischen Untersuchung, die als Goldstandard zählt, wird die Pulsoxymetrie als effektiv, präzise und sicher eingeschätzt, um Neugeborene mit zyanotischen AHF zu detektieren (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006) und kardiale Notfallsituationen sowie deren Langzeitfolgen zu vermeiden (Riede, Dahnert et al. 2009).

3.6 Entwicklungsprognose nach angeborenen Herzfehlern

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Outcome von Kindern mit angeborenen Herzfehlern aufgrund der Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten, der chirurgischen Techniken und des Fortschrittes in der Intensivmedizin deutlich verbessert (Boneva, Botto

et al. 2001). Man geht davon aus, dass inzwischen mehr als 90 % der Kinder mit AHF das Erwachsenenalter erreichen (Diller, Breithardt et al. 2011). Jedoch ist bei ca. der Hälfte der überlebenden Kinder eine Beeinträchtigung des entwicklungsneurologischen Outcome zu erwarten (Mahle, Tavani et al. 2002; Donofrio and Massaro 2010).

Nach Reduktion der Frühmortalität, die durch kardiale Dysfunktion, Herzrhythmusstörung, Wundinfektion, Sepsis, Beatmungsbedarf, Anämie und renale Dysfunktion beeinflusst wird (Flint, Gentles et al. 2010), stehen nun Spätmorbidität und Langzeit-Outcome im Mittelpunkt des Interesses. Verkürzter stationärer Aufenthalt, präoperative Asphyxie und perioperative Krampfanfälle haben eine Langzeit-Auswirkung auf die Hirnentwicklung (Brown, Ridout et al. 2006). Trotz aktueller Überlebensrate von mehr als 90 % zeigen bis zu 50 % der betroffenen Kinder im Alter von fünf Jahren eine langfristige Beeinträchtigung der Hirnentwicklung (Andropoulos, Hunter et al. 2010) als häufigste Langzeitkomplikation (Snookes, Gunn et al. 2010). Hauptursache ist eine periventrikuläre Leukomalazie (PVL), die wiederum die Entwicklung einer infantilen Cerebralparese bewirken kann (Rezaie and Dean 2002). Mittels MRT wurden, neben PVL und Insult, vor allem winzige Ablagerungen von Hämosiderin im Hirn bei späterer operativer Versorgung diagnostiziert, die zu einer neurologischen Entwicklungsstörung führten (Soul, Robertson et al. 2009). Bei Neugeborenen mit AHF spielen bereits intrauterin auftretende hämodynamische Alterationen, zusätzliche Hirnfehlbildungen und peripartale Einflüsse wie prolongierte Zyanose und Hypoperfusion eine Rolle (Donofrio and Massaro 2010). Das Risiko für Insulte der weißen Substanz ist während der ersten Lebenswochen am größten, d.h. während der aktivsten Periode der Synaptogenese und Myelinisierung (Snookes, Gunn et al. 2010).

Abnormitäten in der Schädelsonografie wurden bereits präoperativ bei 15 - 59 % der Patienten mit AHF festgestellt (Donofrio and Massaro 2010). Chen und Zimmermann beschrieben perioperative Hirninsulte in 10 %, von denen 50 % bereits vor der operativen Korrektur diagnostiziert wurden (Chen, Zimmerman et al. 2009). McQuillen et al. fanden bis 56 % perioperative Hirninsulte. Davon waren 39 % bereits präoperativ diagnostiziert (McQuillen, Barkovich et al. 2007). Als Risikofaktoren für einen perioperativen Insult werden eine niedrige intraoperative cerebrale Hämoglobin-Sauerstoffsättigung während der myokardialen Ischämieperiode, gemessen mittels Near-Infrared-Spectroscopy (McQuillen, Barkovich et al. 2007), niedriges Geburtsgewicht, präoperative Intubation, niedriger intraoperativer Hämatokrit und hoher Blutdruck bei Verlegung postoperativ ge-

nannt (Chen, Zimmerman et al. 2009). Hingegen waren Frühgeburtlichkeit, junges Alter bei Operation, kardiopulmonale Bypasszeit und Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie nicht signifikant mit einem Insult verbunden (Chen, Zimmerman et al. 2009). Limperopoulos et al. sahen das Langzeit-Outcome durch die Länge des intraoperativen Herz-Kreislauf-Stillstandes in tiefer Hypothermie, besonders bei einer Dauer über 45 - 60 Minuten, durch das Alter bei Operation und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensiv-Pflege-Einheit (ICU) beeinflusst (Limperopoulos, Majnemer et al. 2002).

Bellinger et al. fanden für Kinder mit arterieller Switch-Operation bei Dextro-TGA keinen signifikanten Unterschied unter anderem für Intelligenz sowie die Bereiche Lesen und Mathematik, verursacht durch differente kardiozirkulatorische intraoperative Maßnahmen (totaler Kreislaufstillstand vs. Niedrig-Fluss-Bypass) (Bellinger, Wypij et al. 2003). Laut Limperopoulos et al. erhöhte eine präoperative Sauerstoffsättigung <85 % nicht das Risiko einer anhaltenden Entwicklungsstörung. Mit einer postoperativ über Monate persistierenden Zyanose sowie mit niedrigem Geburtsgewicht (<P2) und Mikrocephalus waren hingegen neurologische und grobmotorische Entwicklungsverzögerungen assoziiert. Bei Untersuchung 12 bis 18 Monate nach kardiochirurgischer Intervention zeigten 41 % der untersuchten Kinder im Alter von ca. 19 Monaten eine abnorme neurologische Untersuchung. Grob- und / oder feinmotorische Störungen zeigten 42 %, ein globales Entwicklungsdefizit hatten 23 %. Milde Sprachentwicklungsstörungen besonders der expressiven Leistung und des Vokabulars, Störungen der Auge-Hand-Koordination sowie soziale und emotionale Fehlanpassung wurden diagnostiziert (Limperopoulos, Majnemer et al. 2002). Im Schulingangsalter zeigten 28,4 % der untersuchten Kinder neurologische Auffälligkeiten. Hypotonie und Entwicklungsverzögerung wurden am häufigsten beobachtet. Ein Mikrocephalus trat in 14,1 % der Fälle auf. Als Prädiktoren für ein gestörtes entwicklungs-neurologisches Outcome wurden die Art der chirurgischen Versorgung, palliativ vs. korrektiv, ein abnormer postoperativer Untersuchungsbefund und das Vorhandensein eines Mikrocephalus bewertet. Grobmotorische Defizite zeigten sich mehr bei palliativer Versorgung, feinmotorische Defizite waren von verlängerter Hypothermie, palliativer Operation, Mikrocephalus und Zahl der Hospitalisationen abhängig. Eine frühe Identifikation und Intervention kann das späte Outcome verbessern (Majnemer, Limperopoulos et al. 2006; Majnemer, Limperopoulos et al. 2008). Bonnet et al. zeigten, dass die präoperative Mortalität bei Neugeborenen mit bereits pränatal diagnostizierter TGA deutlich geringer war, als bei Diagnosestellung postnatal oder nach Entlassung von der Entbindungsstation. Die pos-

tooperative Morbidität wurde hiervon nicht beeinflusst, wohl aber die stationäre Aufenthaltsdauer und die postoperative Mortalität (Bonnet, Coltri et al. 1999). Die pränatale Diagnose eines HLHS war nicht mit einer Reduktion der Mortalität während der stationären Behandlung verbunden, das neurologische Langzeit-Outcome kann aber verbessert werden (Mahle, Clancy et al. 2001). Nach Mellander und Sunnegardh stellen Kinder mit HLHS den überwiegenden Anteil in der Letalität innerhalb von 30 Tagen nach operativer Versorgung dar. Unter den Neugeborenen mit ductusabhängiger Systemperfusion ist die frühe Mortalität bei früher Diagnosestellung signifikant höher, als bei später Diagnosestellung. Neurologische Spätkomplikationen wurden in 7,7 % der Überlebenden gefunden. Ungefähr ein Viertel dieser Kinder hatte ein HLHS (Mellander and Sunnegardh 2006).

Das Behandlungsergebnis und die Entwicklungsprognose sind mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, insbesondere bei ductusabhängigen Vitien eng verbunden (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006).

4 Zielstellung

Ziel der Arbeit war es,

- die transcutane Pulsoxymetrie zum Screening auf angeborene Herzfehler bei Neugeborenen in ganz Thüringen einzuführen,
- die Untersuchungen ein Jahr lang zu begleiten und
- die Durchführbarkeit in den Kliniken unterschiedlicher perinatologischer Versorgungsstruktur zu analysieren.

Im Ergebnis der Untersuchungen sollte eine mögliche Empfehlung zur Optimierung und weiteren Fortsetzung gegeben werden. Dabei sollte eine möglichst lückenlose Erfassung aller in den beteiligten Kliniken während des Erfassungszeitraums geborenen Kinder erfolgen. Die anonymisierte Rückmeldung der Ergebnisse erfolgte auf entsprechenden Datenerfassungsbögen, die die Grundlage für die statistische Auswertung darstellten. Im Fall eines auffälligen Screeningergebnisses wurde ein strukturiertes Ablaufschema zur weiterführenden Diagnostik vorgeschrieben, um zum Einen die Diagnose einer CCHD zu bestätigen bzw. zu widerlegen und zum Anderen den Ansprüchen eines Screenings zu genügen.

5 Patienten und Methode

5.1 Studienplanung

Die Ergebnisse einer im Jahr 2005 durchgeführten Pilotstudie zum Pulsoxymetrie-Screening bei Neugeborenen am Frau-Mutter-Kind-Zentrum der HELIOS-Kliniken Erfurt sprachen nach Angaben der Autoren für ein generelles postnatales Pulsoxymetrie-Screening auf angeborene Herzfehler (Bittrich and von Jan 2007). Im Arbeitskreis der Thüringer Neonatologen wurde deshalb im November 2006 beschlossen, diese an einer umschriebenen Patientenzahl gewonnenen Ergebnisse anhand einer prospektiven Multicenter-Studie zu prüfen. Im Januar 2007 wurde in einem Anschreiben an die Chefarzte aller Geburts- und Kinderkliniken in Thüringen die Teilnahmebereitschaft erfragt. Eine schriftliche Rückmeldung sollte im Februar 2007 erfolgen. Die noch ausstehenden Entscheidungen wurden telefonisch eingeholt. Alle der damals 19 Thüringer Kinderkliniken bestätigten ihre Teilnahme, so ebenfalls alle Geburtskliniken mit angeschlossener Kinderklinik sowie sechs weitere geburtshilfliche Kliniken ohne Kinderklinik am direkten Standort. Eine Absage wurde von zwei Entbindungskliniken erteilt. Fazit: 92 % der angeschriebenen Kliniken in Thüringen sagten zu, an der Multicenter-Studie teilzunehmen. Somit waren bei einer jährlichen Geburtenzahl von ca. 16 000 Neugeborenen in Thüringen für einen zwölfmonatigen Erfassungszeitraum ca. 14 500 Neugeborene als Erhebungskollektiv zu erwarten.

Das positive Votum wurde seitens der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena in der Sitzung am 22.05.2007, Bearbeitungs-Nr. 2015-05/07, erteilt (Anhang 1). Die Studie wurde außerdem bei der Ethik-Kommission der Landesärztekammer (LÄK) Thüringen angezeigt und deren Durchführung genehmigt (Anhang 2).

Das ärztliche und Pflege-Personal aller teilnehmenden Kliniken wurde vor Ort bis Ende Juni 2007 in die Studie inklusive der Dokumentation eingewiesen. Dies erfolgte persönlich durch die Autorin der vorliegenden Dissertation, die vom Arbeitskreis der Thüringer Neonatologen als Studienleiterin beauftragt wurde. Das Arbeitsmaterial zum Screeningablauf und zur Dokumentation wurde den teilnehmenden Kliniken zugesandt und beinhaltete neben einem Ordner mit Arbeitsanweisung (Anhang 3) und Kontaktdaten der Studienleitung insbesondere die Formulare zur Elternaufklärung und zum Elterneinverständnis (Anhang 4), die Datenerfassungsbögen (Anhang 5), die Erfassungsbögen bei pathologischem Kontrollscreening (Anhang 6) sowie Klebeetiketten zur Dokumentation im

Krankenblatt und im Gelben Kinder-Vorsorge-Heft. Bei einer notwendigen Verlegung sollte die Dokumentation unter Angabe der weiter betreuenden Klinik fortgesetzt werden, um die Patienten nachverfolgen und eine abschließende Diagnose erfassen zu können. Eine Klinik mit kinderkardiochirurgischer Versorgung gibt es in Thüringen nicht, sodass die Neugeborenen mit schwerem AHF entweder direkt in einem entsprechenden Zentrum außerhalb Thüringens entbunden werden oder dorthin verlegt werden müssen. Je nach Region übernehmen verschiedene Kliniken in den angrenzenden Bundesländern die Weiterbetreuung.

Der Erfassungszeitraum begann am 01.07.2007 und endete am 30.06.2008.

Bei Initialisierung der Studie wurden alle 28 Entbindungskliniken im Freistaat Thüringen angeschrieben. Zwei Geburtskliniken, Klinik 21 und 28, entschieden sich gegen die Teilnahme an der Studie. Klinik 28 nahm jedoch im letzten Quartal der Datenerhebung teil. Klinik 24 konnte erst mit Ende des 1. Quartals die Teilnahme gemäß Studienprotokoll sicherstellen. Klinik 2 musste die initiale Zusage zurückziehen. Aufgrund von Krankenhausfusionen entfielen zwei Standorte als eigenständige Entbindungsklinik (Fusion von 17 und 18, Klinik 17 entfiel; Fusion von 25 und 26, Klinik 25 entfiel). Klinik 3 und 4 fusionierten ebenfalls, beide Geburtskliniken waren bei Erhebungsende noch tätig. Der Anteil der in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen verteilt sich different auf die Kliniken mit verschiedenem Grad der perinatalogischen Versorgungsstufe (Tab. 5).

Tabelle 5: Am Pulsoxymetriescreening teilnehmende Kliniken mit perinatologischer Struktur (Level 1 = *, Level 2 = **, perinatologischer Schwerpunkt = ***, Geburtsklinik = ****), Anzahl (n) und Anteil [%] der untersuchten Neugeborenen in Bezug auf die Gesamtpopulation (=100%)

Klinik	Anzahl (n)	Anteil [%]	Klinik	Anzahl (n)	Anteil [%]
1 ***	404	3,2	15 ***	407	3,2
3 **	426	3,3	16 ****	287	2,2
4 **	261	2,0	18 ****	342	2,7
5 ***	452	3,5	19 **	547	4,3
6 **	484	3,8	20 **	742	5,8
7 *	1 153	9,0	22 ***	346	2,7
8 ****	604	4,7	23 ****	390	3,0
9 **	861	6,7	24 *	397	3,1
10 ***	645	5,0	26 ****	409	3,2
11 ***	234	1,8	27 **	1 307	10,2
12 ****	636	5,0	28 ****	14	0,1
13 *	922	7,2			
14 ***	537	4,2			
			Gesamt	12 807	100,0

Im Studienzeitraum arbeiteten in Thüringen drei Kliniken im Level-1-, sechs im Level-2-Status der perinatologischen Versorgung, acht Kliniken als perinatologische Schwerpunkt-Klinik und sieben geburtshilfliche Kliniken (laut Gespräch mit Herrn PD Dr. med. Möller). Eine Schwerpunkt-Klinik und eine geburtshilfliche Klinik nahmen nicht an der Studie teil.

Bei Initialisierung der Studie nutzten 13 Kliniken (54 %) bereits die Pulsoxymetrie zum Screening auf AHF. Siebzig Prozent der Kliniken, die zu Beginn der Studie im Level-1- und -2-Bereich der perinatologischen Versorgungsstruktur tätig waren, hatten das POS bereits etabliert. In den Schwerpunkt- und geburtshilflichen Kliniken nutzten 43 % das POS bei Einführung der Studie (Tab. 6). Die anderen Kliniken begannen nach Einweisung des medizinischen Personals im Rahmen der Studieneinführung. Hingegen wurde in den Kliniken, die sich gegen eine Teilnahme an der Multicenterstudie entschieden, das POS noch nicht genutzt.

Tabelle 6: Stand der Nutzung des POS bei Studienbeginn im Juni 2007 in den einzelnen Kliniken nach Struktur der perinatalen Versorgung

Versorgungsstruktur	Kliniken, in denen POS etabliert war	Kliniken, in denen POS bisher nicht etabliert war
Klinik Level 1	2	1
Klinik Level 2	4	2
Schwerpunktklinik	4	4
Geburtshilfliche Klinik	2	4
Gesamt	13	11

5.2 Patienten

Die Teilnahme am Screeningprogramm wurde den Eltern bei der Aufnahme zur Entbindung empfohlen, war jedoch freiwillig. Ein schriftliches Einverständnis der Eltern stellte die Voraussetzung zur Teilnahme dar. Die Dokumentation erfolgte anonymisiert. Dazu erhielt jedes Kind eine Kennziffer, die sich aus einer durch die Studienleitung festgelegten Kliniknummer und der Geburtenbuchnummer des Kindes ergab. Mehrlinge erhielten zudem eine weitere Ziffer gemäß der chronologischen Geburtenfolge. Eine Kennziffer sah somit folgendermaßen aus: Klinik 5, Geburtenbuchnummer 320: 5 - 320, wäre es der 2. Geminus, dann 5 – 320 - 2.

Es war entsprechend des Studienprotokolls vorgesehen, Neugeborene, die mit einem Gestationsalter von $\geq 35 + 0$ Schwangerschaftswochen in Thüringen geboren wurden, nach der 24. Lebensstunde zu untersuchen. Kinder nach ambulanter Geburt wurden vor der Entlassung aus der Geburtsklinik gescreent. Neugeborene mit auffälligem klinischen Zustand wurden ebenfalls vorzeitig untersucht. Ausgeschlossen wurden Frühgeborene < 35 Gestationswochen.

Bei vollständiger Angabe der Kennziffer, des Geburtsdatums und der Geburtszeit konnten im genannten Zeitraum die Rohdaten von 12 949 Neugeborenen erfasst werden. Entsprechend der von den Kliniken gemeldeten Geburtenbuch-Nummern würde sich eine Geburtenzahl von 14 635 Geburten im Erfassungszeitraum in Thüringen ergeben. Da jedoch einzelne Kliniken erst später am POS teilnahmen, muss von einer höheren Geburtenzahl ausgegangen werden. Ein Vergleich mit offiziell verfügbaren statistischen Angaben ist wegen des jahresübergreifenden Erfassungszeitraums nicht möglich.

Aufgrund unvollständiger Erhebungsdaten und retrospektiv nicht mehr korrigierbarer Dokumentationsfehler in den Erhebungsbögen konnten von 12 949 Rohdatensätzen insgesamt 12 807 (98,9 %) in die Studie einbezogen werden. Die Patienten verteilten sich auf die Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstruktur in folgender Weise: Aus Level-1-Kliniken wurden 19,3 %, aus Level-2-Kliniken 36,1 %, aus Schwerpunkt-Kliniken 25,9 % und aus geburtshilflichen Kliniken 18,7 % der eingeschlossenen Datensätze gemeldet. Mit 10,2 % wurde der größte Anteil der auswertbaren Datensätze von einer Klinik im Level-2-Status erfasst, gefolgt von 9,0 % und 7,2 % jeweils aus einer Level-1-Klinik (Abb. 2).

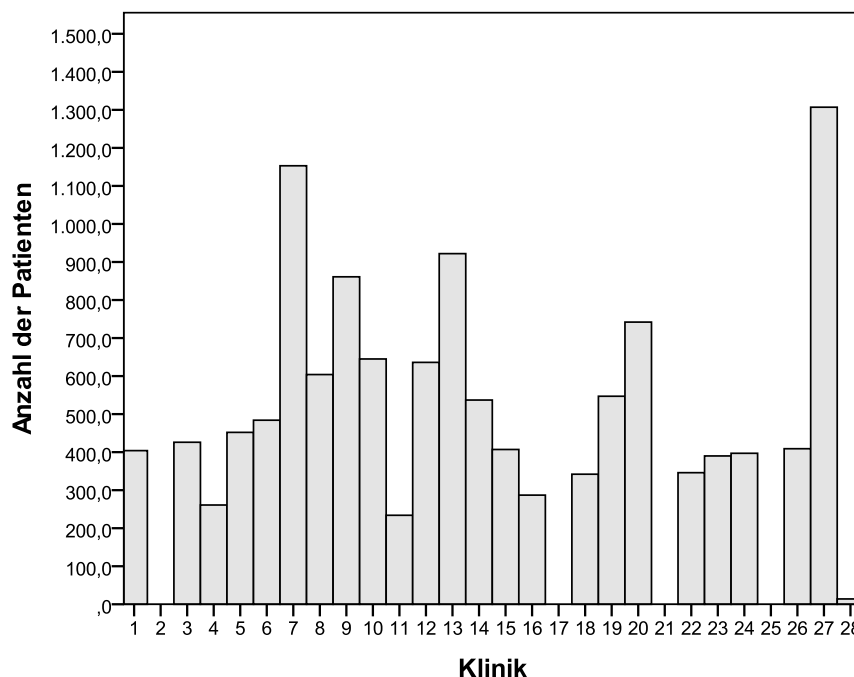


Abb. 2: Anzahl der im Zeitraum vom 01. Juli 2007 bis 30. Juni 2008 in den teilnehmenden Kliniken mittels Pulsoxymetriescreening untersuchten Neugeborenen

Klinik 2 und 21 nahmen nicht teil, Klinik 17 und 25 entfielen als Geburtsklinik und Klinik 28 begann erst im letzten Quartal mit dem POS.

5.3 Methode

5.3.1 Messgeräte

Das Screening wurde mit den in den Kliniken vorhandenen Pulsoxymetriegegeräten mit Neugeborenenensensor durchgeführt. Auf einheitliche Messgeräte wurde sowohl aus Gründen der Praktikabilität als auch der Produktneutralität verzichtet. Die meisten Kliniken ver-

fügten bereits über Pulsoxymeter. Die Untersuchungen wurden unabhängig von Medizinprodukte vertreibenden Firmen durchgeführt.

5.3.2 Dokumentation und Durchführung

Das Dokumentationsmaterial war einheitlich und wurde den Kliniken als Kopiervorlage oder Word-Datei zur Verfügung gestellt. Jede Klinik erhielt einen Ordner mit dem notwendigen Material inklusive Klebeetiketten und Kontaktadresse zur Studienleitung.

Das Screening wurde von Schwestern, Hebammen und Ärzten der teilnehmenden Kliniken durchgeführt. Über das Ergebnis wurden die Eltern entweder im Rahmen der U2-Vorsorgeuntersuchung oder bei auffälligem Befund umgehend informiert.

Anamnestische Angaben betreffs pränatal bekannter Herzfehler bzw. einer vor dem Screening vorhandenen Zyanose wurden von den Durchführenden in das Screeningprotokoll eingetragen, um die Aussagefähigkeit der Screeningmethode nicht zu verfälschen (vgl. Anhang 5).

Das Pulsoxymetriescreening sollte nach 24 Lebensstunden erfolgen, ausgenommen symptomatische Kinder und Kinder nach ambulanter Geburt oder bei vorzeitiger Entlassung aus der Geburtsklinik. Mittels transcutanem Neugeborenenensor wurde die Sauerstoffsättigung sowie die Pulsfrequenz an rechter Hand und linkem Fuß erfasst. Als normwertig wurde eine Sauerstoffsättigung $\geq 96\%$ an beiden Messpunkten sowie eine Differenz der Messwerte $< 3\%$ angesehen. Die Pulsfrequenz wurde nicht mit einem Grenzwert versehen. Kinder, welche laut Studienprotokoll auffällige Sauerstoffsättigungswerte aufwiesen, sollten nach einer Stunde eine Kontrollmessung erhalten. Bei erneut auffälligem Befund war eine umgehende kinderärztliche Untersuchung und weiterführende kinderkardiologische Diagnostik inklusive Echokardiografie festgelegt (vgl. Anhang 3).

Erfasst wurden neben der Information, ob die Geburt ambulant oder stationär erfolgte, Geburtsdatum und -zeit, Messdatum, -zeit und -dauer, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung an rechter Hand und linkem Fuß sowie die entsprechenden Daten bei erforderlicher Kontrollmessung (vgl. Anhang 5). Für Patienten mit auffälligem Kontrollbefund lag ein weiterführender Befundbogen vor, um die Ursache des auffälligen Screenings näher zu verifizieren (vgl. Anhang 6).

5.3.3 Datenverarbeitung

Die Erfassungsbögen wurden quartalsweise durch die Kliniken an die Studienzentrale übermittelt, wo die Kontrolle auf Vollständigkeit und Fehler, wenn nötig eine Rückmeldung an die Kliniken sowie die Eingabe der Datensätze pro Neugeborenes in eine Access-Datenbank erfolgte.

Die Datenbank wurde von Frau Dipl.-Chem. Christine Dietrich, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena eingerichtet.

Die Dateneingabe erfolgte im Zeitraum 2007 bis 2008 gemeinsam mit Frau cand. med. Stefanie Junge in ihrer Funktion als wissenschaftliche Hilfskraft am Universitätsklinikum Jena.

5.4 Statistische Auswertung

Für die statistischen Berechnungen wurde das Softwareprogramm SPSS 18 genutzt.

Abhängig von der Fragestellung wurden neben der deskriptiven Statistik (Ermittlung von Mittelwerten und Häufigkeiten) Korrelationsanalysen (Pearson-Korrelation), der Mann-Whitney-U-Test, der T-Test für unabhängige Stichproben und die einfaktorielle ANOVA (Varianzanalyse) durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Zeitliche Verteilung der pulsoxymetrischen Messungen

6.1.1 Anzahl der Messungen in den einzelnen Untersuchungsmonaten

Die pulsoxymetrischen Messungen wurden bei Neugeborenen, die in einem Zeitraum von 12 Monaten zwischen 01. Juli 2007 und 30. Juni 2008 geboren wurden, durchgeführt. Die Anzahl der Messungen pro Monat zeigte im Jahresverlauf Schwankungen (Abb. 3). Die Messungen im 13. Erfassungsmonat resultierten aus der Untersuchung der Kinder, die Ende Juni 2008 geboren wurden und deren Pulsoxymetriescreening erst im Juli 2008 erfolgte (Säule 13).

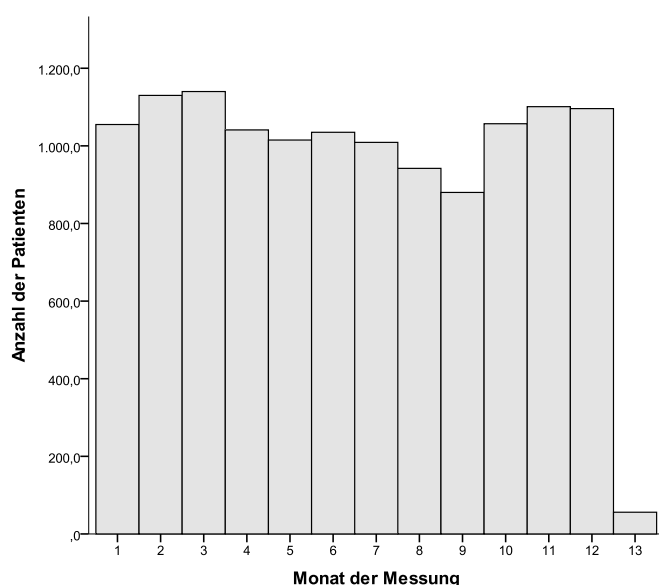


Abb. 3: Anzahl der im Zeitraum zwischen 01. Juli 2007 und 30. Juni 2008 geborenen und mittels Pulsoxymetriescreening untersuchten Neugeborenen (monatsweise Darstellung: 1 = Juli 2007; 13 = Juli 2008)

Bei durchschnittlich pro Monat untersuchten 1 046 Neugeborenen wurden in den Monaten August und September 2007 (entsprechend Säule 2 und 3) sowie Mai und Juni 2008 (entsprechend Säule 11 und 12) mehr Kinder als im Jahresmittel untersucht, in den Monaten Februar und März 2008 (entsprechend Säule 8 und 9) dagegen weniger.

Von 12 807 in die Studie einbezogenen Neugeborenen, konnten aufgrund unvollständiger Messdaten nur 12 557 Datensätze (98 %) in diese Berechnung aufgenommen werden. 250 Datensätze enthielten Fehlwerte. Anzahl und Anteil untersuchter Neugeborener in den einzelnen Erhebungsmonaten variierte im Jahresverlauf (Tab. 7). Die Messungen im Juli 2008

betrafen die Ende Juni 2008 geborenen Kinder, die zum Monatswechsel noch nicht 24 Stunden alt waren.

Tabelle 7: Anzahl (n) und Anteil [%] der in den jeweiligen Monaten von Juli 2007 bis Juli 2008 mittels Pulsoxymetriescreening untersuchten Neugeborenen. (* Datensätze mit Fehlwerten)

Monat	Anzahl (n)	Anteil [%]
Juli 2007	1 055	8,2
August 2007	1 130	8,8
September 2007	1 140	8,9
Oktober 2007	1 041	8,1
November 2007	1 015	7,9
Dezember 2007	1 035	8,1
Januar 2008	1 009	7,9
Februar 2008	942	7,4
März 2008	880	6,9
April 2008	1 057	8,3
Mai 2008	1 101	8,6
Juni 2008	1 096	8,6
Juli 2008	56	0,4
Σ	12 557	98,0
fehlerhaft	250 *	2,0
Gesamt	12807	100,0

Ein Vergleich der pro Monat untersuchten Neugeborenen zeigte verschieden ausgeprägte Schwankungen. Zwischen Juli und August 2007, d.h. nach Einführung des POS, nahm die Anzahl der untersuchten Neugeborenen um 0,6 % zu. Von September zu Oktober 2007 reduzierte sich der Anteil der Kinder um 0,8 %, um dann in den Folgemonaten (Oktober bis Dezember 2007) geringe Schwankungen aufzuweisen ($\pm 0,2$ %). Von März zu April 2008 nahm der Anteil der untersuchten Kinder um 1,4 % zu.

6.1.2 Häufigkeit der Messungen in Abhängigkeit vom Lebensalter

Gemäß Studienprotokoll war das POS nach der 24. Lebensstunde durchzuführen, wenn das Neugeborene klinisch unauffällig war und eine stationäre Entbindung vorgesehen war. Klinisch auffällige Neugeborene sollten bei Auftreten von Symptomen und Neugeborene bei ambulanter Geburt vor Verlassen der Klinik pulsoxymetrisch untersucht werden. Ein zeitlicher Endpunkt wurde detailliert nicht festgelegt, jedoch sollte das Ergebnis des POS im Rahmen der 2. Vorsorgeuntersuchung U2, die zwischen 3. und 10. Lebenstag durchzuführen ist, bzw. im Rahmen der Entlassungsuntersuchung mit den Eltern besprochen werden. Die größte Anzahl der Kinder wurde am 2. Lebenstag untersucht (Abb. 4). Die Anzahl der Neugeborenen, die nach 28 Lebensstunden mittels POS gescreent wurden, nahm mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab (Abb. 4, rechts).

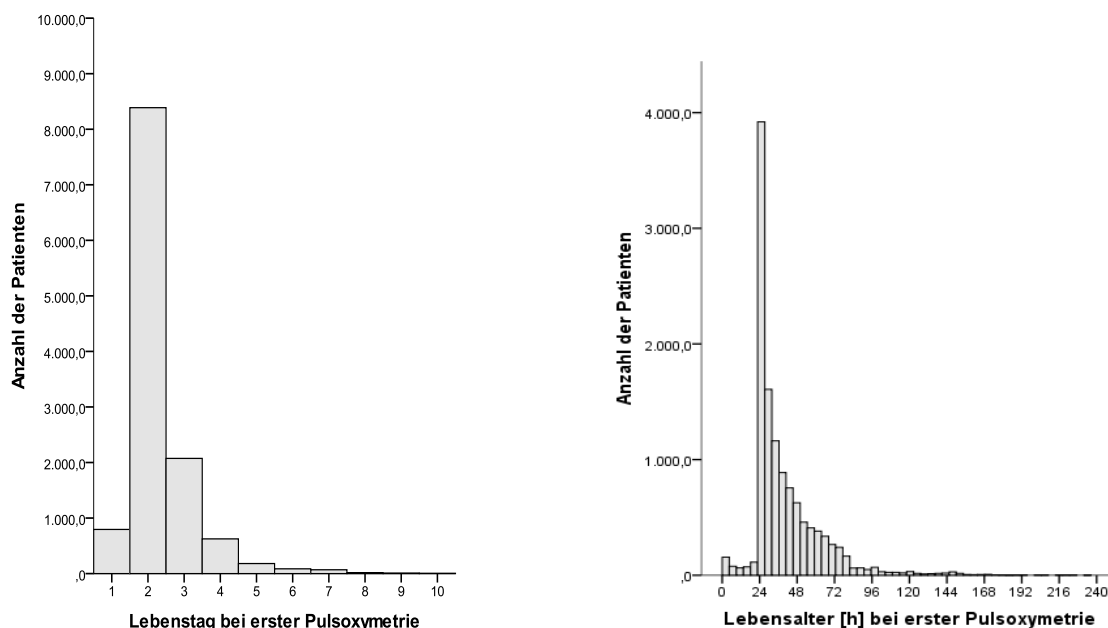


Abb. 4: Anzahl der Untersuchungen in Abhängigkeit vom Lebensalter in Tagen (linke Grafik) und in Stunden (rechte Grafik) bei erster Pulsoxymetrie

Von den 12 807 erfassten Neugeborenen lagen für diese Auswertung bei 558 Datensätzen (4,4%) Fehlwerte vor.

6.1.3 Anzahl der Messungen in Bezug auf Empfehlungen zum Untersuchungszeitraum

Die Möglichkeit des vorzeitigen POS bestand vor der 24. Lebensstunde für Neugeborene nach ambulanter Geburt oder für symptomatische, zyanotische Kinder. Eine zeitliche Begrenzung betreffs maximalen Alters wurde nicht vorgegeben, jedoch sollte jedes Neugeborene vor Entlassung erfasst werden. Im Jahresmittel konnte ein studienkonformes Erstscreening ab der 24. bis zur 72. Lebensstunde bei 10 462 (88,5 %) und nach der 72. Lebensstunde bei 992 (8,1 %) der Neugeborenen nachgewiesen werden. Vor der 24. Lebensstunde wurden 786 Neugeborene (6,4 %) dem POS unterzogen (Abb. 5).

Für diese Auswertung konnten von 12 807 Datensätzen 12 240 (95,6 %) einbezogen werden, für 567 Datensätze lagen Fehlwerte vor.

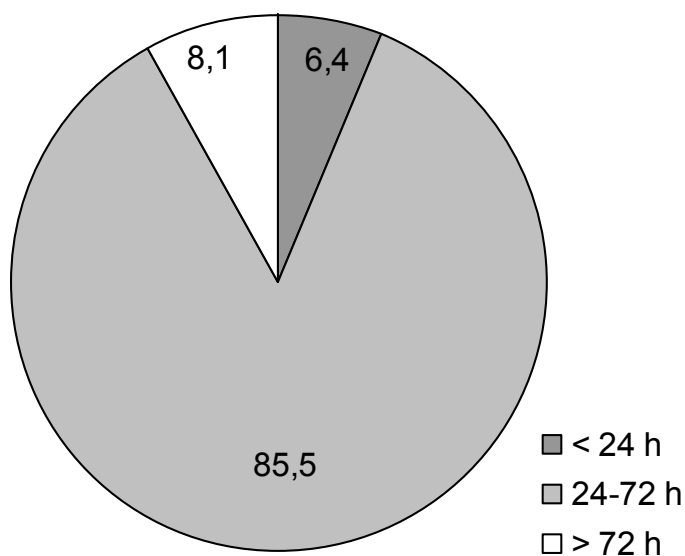


Abb. 5: Anteil [%] der in den Untersuchungszeiträumen unter 24, zwischen 24 und 72 sowie nach 72 Lebensstunden durchgeführten pulsoxymetrischen Erstuntersuchung

6.1.4 Anzahl der Messungen in Bezug auf den Untersuchungszeitraum im Studienverlauf

Der Messzeitpunkt des Erstscreensings zeigte im Verlauf des Erhebungszeitraums von einem Jahr keine wesentlichen Veränderungen (Tab. 8). Ebenso veränderte sich die Verteilung der Messzeitpunkte über die Zeitintervalle <24 Stunden, 24 - 72 Stunden und >72 Stunden nicht signifikant. Ursache der Messungen im Intervall <24 Stunden kann eine Entlassung vor der 24. Lebensstunde, eine bestehende Symptomatik, wie z.B. Zyanose oder ein vor Studienbeginn genutzter und nicht korrigierter Messzeitpunkt vor der 24. Lebensstunde sein. Von den 12 807 Datensätzen konnten 12 240 (95,6 %) für diese Berechnung genutzt werden, bei 567 Datensätzen lagen Fehlwerte vor.

Tabelle 8: Anzahl (n) und Anteil [%] der Erstmessungen in den Intervallen <24, 24 - 72 und >72 Stunden in den einzelnen Monaten des Erhebungsjahres

			Erstmessung			Gesamt
			<24 h	24 - 72 h	>72 h	
Monat	Juli 2007	Anzahl	85	886	66	1 037
		% im Monat	8,2%	85,4%	6,4%	100,0%
	August 2007	Anzahl	74	955	63	1 092
		% im Monat	6,8%	87,5%	5,8%	100,0%
	September 2007	Anzahl	68	951	88	1 107
		% im Monat	6,1%	85,9%	7,9%	100,0%
	Oktober 2007	Anzahl	58	863	92	1 013
		% im Monat	5,7%	85,2%	9,1%	100,0%
	November 2007	Anzahl	71	832	92	995
		% im Monat	7,1%	83,6%	9,2%	100,0%
	Dezember 2007	Anzahl	64	861	82	1 007
		% im Monat	6,4%	85,5%	8,1%	100,0%
	Januar 2008	Anzahl	55	846	88	989
		% im Monat	5,6%	85,5%	8,9%	100,0%
	Februar 2008	Anzahl	57	782	73	912
		% im Monat	6,3%	85,7%	8,0%	100,0%
	März 2008	Anzahl	56	724	77	857
		% im Monat	6,5%	84,5%	9,0%	100,0%
	April 2008	Anzahl	68	881	82	1 031
		% i im Monat	6,6%	85,5%	8,0%	100,0%
	Mai 2008	Anzahl	65	919	89	1 073
		% im Monat	6,1%	85,6%	8,3%	100,0%
	Juni 2008	Anzahl	63	915	93	1 071
		% im Monat	5,9%	85,4%	8,7%	100,0%
	Juli 2008	Anzahl	2	47	7	56
		% im Monat	3,6%	83,9%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	786	10 462	992	12 240
		% im Jahr	6,4%	85,5%	8,1%	100,0%

Ein Trend im Sinne eines Lerneffektes zur Messung erst nach der 24. Lebensstunde ließ sich nicht nachweisen. Der monatliche Anteil der Messungen in den verschiedenen Zeitintervallen zeigte nur geringe Veränderungen (Abb. 6).

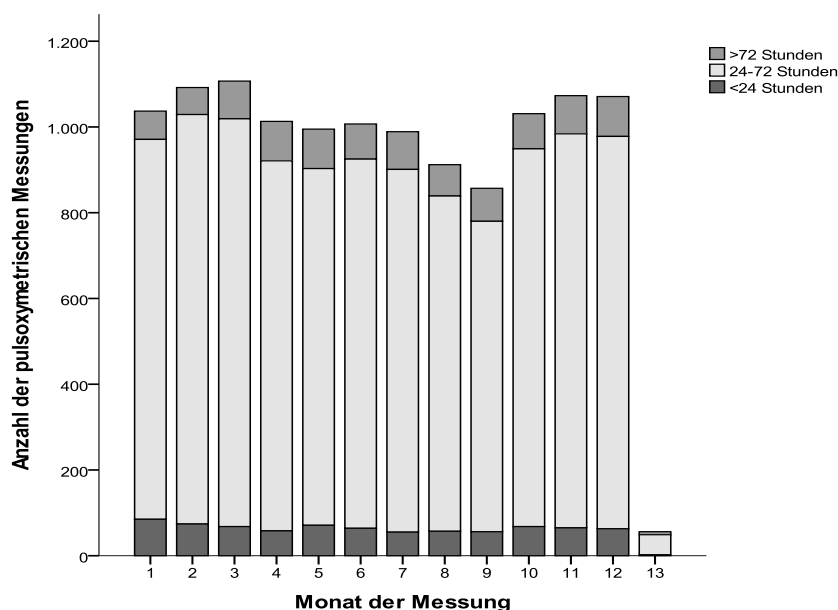


Abb. 6: Anzahl der Untersuchungen in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Erstmessung im Zeitraum zwischen 01. Juli 2007 und 30. Juni 2008 (monatsweise Darstellung: 1 = Juni 2007; 13 = Juli 2008)

Die im Juli 2008 erfolgten Messungen betrafen Neugeborene, die Ende Juni 2008 geboren wurden und bis zum Monatswechsel noch keine 24 Stunden alt waren.

6.1.5 Dauer des Pulsoxymetriescreenings

Die Dauer der Messung wurde erfasst, um den zeitlichen Aufwand dieser Screeninguntersuchung für jedes Neugeborene einzuschätzen. Dabei sollte das Erstscreening im Zusammenhang mit einer pflegerischen Versorgung des Neugeborenen durchgeführt werden. Als Dauer wurde der Zeitraum zwischen Anlegen der Messsonde an der ersten Extremität und Entfernen der Messsonde an der zweiten Extremität definiert. Die mittlere Messdauer betrug in der vorliegenden Studie 3,89 Minuten (vgl. Anhang 7).

Mit zunehmendem Lebensalter bei Erstmessung reduzierte sich die zum Screening benötigte Zeit (Abb. 7). Messdauer und Lebenstag korrelierten mit $r = -0,125$ und $p < 0,001$ negativ signifikant.

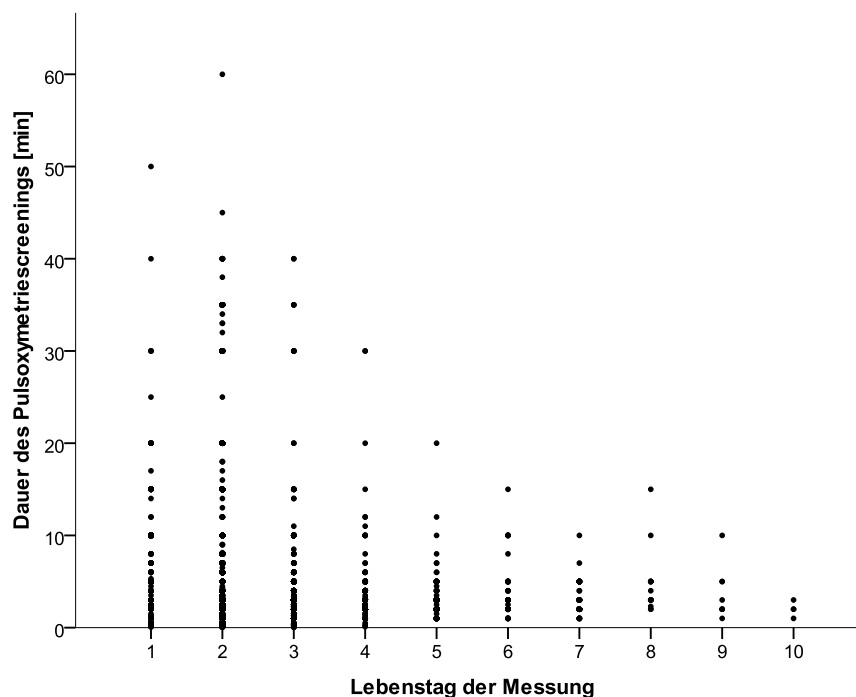


Abb. 7: Dauer des Pulsoxymetriescreenings in Bezug auf den Lebenstag, an welchem die Messung erfolgte (Pearson-Korrelation: $r = -0,125$; $p < 0,001$).

Das mittlere Alter der Neugeborenen bei Erstmessung und die Messdauer variierten in den einzelnen Kliniken (Tab. 9). So betrug in 13 Kliniken das mittlere Lebensalter bei Erstscreening zwischen 24 und 36 Lebensstunden. In je vier anderen Kliniken waren die Neugeborenen im Mittel 37 bis 48 bzw. 49 bis 60 Stunden alt. Das mittlere Alter betrug in drei Kliniken 61 bis 72 Lebensstunden. Das mittlere Lebensalter bei Erstmessung bezogen auf die gesamte Studienpopulation betrug in der vorliegenden Studie 40,3 Stunden. Die Messdauer variierte zwischen den einzelnen Kliniken ebenfalls deutlich. In zwei Kliniken lag die mittlere Messdauer unter zwei Minuten, in zwei weiteren Kliniken zwischen fünf und sechs Minuten und in einer Klinik über zehn Minuten. Eine Messdauer von zwei bis drei Minuten gaben 29,2 % der Kliniken an. Bei 33,3 % lag die Dauer zwischen drei und vier Minuten und bei 16,7 % wurden vier bis sechs Minuten angegeben. Vergleicht man Alter und Messdauer, so ist in den Kliniken mit höherem Alter bei Erstmessung die Messdauer geringer (Klinik 5, 7, 10, 11, 12, 19). Ausnahmen bilden Klinik 9 (mittleres Lebensalter 35 h, mittlere Messdauer 1,2 min), Klinik 14 (mittleres Lebensalter 25 h, mittlere Messdauer 3,3 min) und Klinik 26 (mittleres Lebensalter 36 h, mittlere Messdauer 6,7 min).

Tabelle 9: Alter der Neugeborenen [h] bei erstem Pulsoxymetriescreening und Dauer der Messung [min] in Bezug auf die jeweiligen Kliniken (* keine Datenerhebung erfolgt)

Klinik	Alter [h]	Dauer [min]	Klinik	Alter [h]	Dauer [min]
1	38	3,5	15	37	2,8
2	*	*	16	41	2,6
3	28	3,7	17	*	*
4	32	3,8	18	37	5,6
5	60	2,3	19	51	2,0
6	30	4,6	20	33	11,4
7	60	2,5	21	*	*
8	27	4,2	22	36	4,3
9	35	1,2	23	25	6,6
10	67	2,9	24	65	3,9
11	63	2,8	25	*	*
12	52	2,5	26	36	6,7
13	32	4,0	27	24	3,9
14	25	3,3	28	25	3,9

In der univariaten Varianzanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes der Messung in Bezug auf das Lebensalter ($F = 320,387$; $p < 0,001$) und hinsichtlich der Dauer der Untersuchung ($F = 224,714$; $p < 0,001$).

Trotz nahezu gleichen Lebensalters bei Erstscreening (30 vs. 33 Stunden) differierte die mittlere Messdauer (4,6 vs. 11,4 min) in zwei Kliniken (Klinik 6 und 20).

6.1.6 Messdauer im Studienverlauf

Ein Vergleich der Messdauer in den einzelnen Erfassungsmonaten zeigt keine relevante Veränderung im Verlauf der Studie, die auf einen Trainingseffekt hinweist (Tab. 10). Die mittlere Messdauer betrug $3,87 \pm 4,06$ Minuten. Die minimale Messdauer von 0 entspricht einer Messdauer < 1 Minute, die maximale Messdauer wird mit 60 Minuten angegeben. Die Betrachtung der minimalen und maximalen Messdauer im Monatsvergleich lässt keinen Trend erkennen. Von den insgesamt 12 807 Datensätzen konnten aufgrund von Fehlwerten 12 202 (95,3 %) in die Auswertung einbezogen werden.

Tabelle 10: Messdauer des Ersts Screenings in den einzelnen Monaten der Datenerfassung mit Mittelwert, Standardabweichung, maximaler und minimaler Messdauer [min] sowie Anzahl der erfassten Neugeborenen (n)

Monat	Mittelwert Messdauer [min]	Standard- abweichung [min]	Maximale Messdauer [min]	Minimale Messdauer [min]	Anzahl Neu- geborener [n]
Juli 2007	4,09	4,362	30	0	1 026
August 2007	3,89	3,858	33	0	1 108
September 2007	3,83	3,947	35	0	1 107
Oktober 2007	3,54	3,051	20	0	1 004
November 2007	3,98	4,521	60	0	991
Dezember 2007	4,06	4,296	60	0	1 011
Januar 2008	3,83	3,364	35	0	989
Februar 2008	3,69	3,643	45	0	917
März 2008	3,66	3,200	35	0	849
April 2008	4,22	5,052	40	0	1 021
Mai 2008	3,91	4,310	40	0	1 070
Juni 2008	4,10	4,443	40	0	1 055
Juli 2008	3,55	2,774	15	1	54
Gesamt	3,87	4,059	60	0	12 202

Die im Juli 2008 erfassten Kinder waren Ende Juni 2008 geboren und zum Monatsende noch keine 24 Stunden alt.

6.1.7 Tageszeitliche Besonderheiten bei der Durchführung des Pulsoxymetriescreenings

Die mittlere Messdauer variierte in Abhängigkeit von der Tageszeit bei Durchführung des Pulsoxymetriescreenings (Abb. 8).

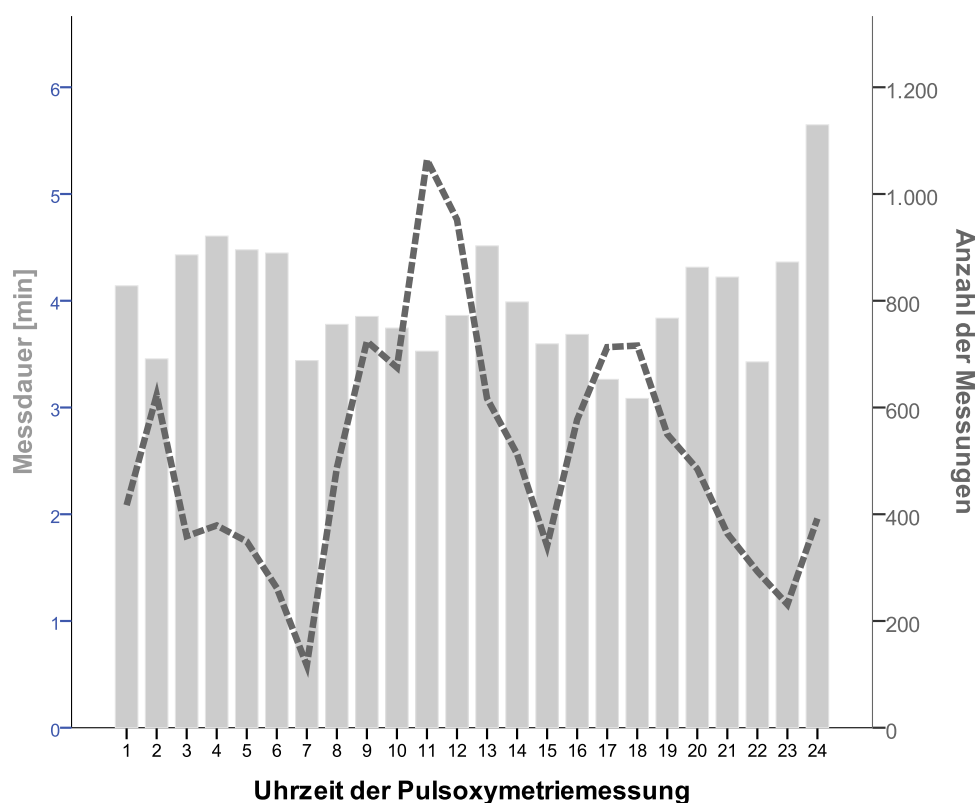


Abb. 8: Mittelwerte der Messdauer [min] (graue Balken) und Anzahl der Messungen (n) (gestrichelte Linie) in Bezug auf die Tageszeit des Pulsoxymetriescreenings.

Der geringste Mittelwert der Messdauer war mit 3,08 Minuten um 18.00 Uhr zu verzeichnen, der höchste Mittelwert mit 5,65 Minuten um 24.00 Uhr. Auch die Anzahl der Messungen war in Abhängigkeit der Tageszeit different. Hierbei zeigten sich drei Tageszeiten mit deutlich geringerer Anzahl untersuchter Kinder im Vergleich zum Umgebungszeitraum. Um 7.00 Uhr wurde mit 117 Messungen die geringste Anzahl registriert. Um 6.00 Uhr wurden 262 Messungen erfasst. Weitere Zeitpunkte mit sichtbar geringerer Anzahl konnten auf 15.00 Uhr mit 341 Messungen, auf 22.00 Uhr mit 293 und 23.00 Uhr mit 231 Messungen festgelegt werden. Hingegen lag die maximale Anzahl um 11.00 Uhr mit 1 062 und um 12.00 Uhr mit 952 Messungen (Tab. 11).

Tabelle 11: Mittelwert der Messdauer, Standardabweichung und Anzahl der Messungen in Abhängigkeit der Tageszeit bei Durchführung

Uhrzeit	Mittelwert [min]	Standardabweichung [min]	Anzahl der Messungen [n]
1	4,14	5,290	417
2	3,46	4,559	623
3	4,43	5,717	359
4	4,61	5,871	379
5	4,48	5,779	349
6	4,45	4,686	262
7	3,44	2,151	117
8	3,78	2,559	487
9	3,85	2,932	724
10	3,74	3,248	675
11	3,53	2,921	1 064
12	3,86	3,689	952
13	4,51	3,973	617
14	3,99	4,238	513
15	3,60	3,448	341
16	3,68	3,070	577
17	3,26	2,903	713
18	3,08	3,221	716
19	3,84	4,089	550
20	4,31	3,933	485
21	4,22	4,274	364
22	3,43	3,266	293
23	4,36	4,324	231
24	5,65	7,057	392
Gesamt	3,90	4,059	12 200

Die vergleichende Betrachtung von Messanzahl und -dauer zeigte bei höherer Anzahl untersuchter Kinder im Mittel eine kürzere Messdauer, bei geringerer Anzahl gemessener Kinder pro Zeitintervall wurde jeweils mehr Zeit benötigt. Aufgrund von Fehlwerten konnten in diese Auswertung 12 200 (95,3 %) von 12 807 Datensätzen einbezogen werden.

6.2 Primäre Ergebnisse der pulsoxymetrischen Untersuchungen

6.2.1 Verteilung der Kinder in Bezug auf den pulsoxymetrischen Grenzwert

Das POS umfasste eine prä- und eine postduktale Messung von Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz, d.h. je eine Messung an rechter Hand und linkem Fuß. Eine SpO₂ im festgelegten Normbereich ($\geq 96\%$) wurde bei 96,6 % der Neugeborenen an der rechten Hand und bei 97,2 % am linken Fuß gemessen. Daraus ergab sich ein kontrollbedürftiger Befund der Messung präduktal für 3,4 % und postduktal für 2,8 % der Neugeborenen (Tab. 12).

Tabelle 12: Anzahl der untersuchten Neugeborenen (n) und Anteil [%] mit pulsoxymetrisch gemessenen Werten $\geq 96\%$ und $\leq 95\%$.

	rechte Hand		linker Fuß	
	n	gültige %	n	gültige %
$\geq 96\%$	12 234	96,6	12 308	97,2
$\leq 95\%$	436	3,4	351	2,8
Summe	12 670	100	12 659	100
fehlend	137		148	
insgesamt	12 807		12 807	

Im Studienzeitraum wurden Daten von 12 807 Neugeborenen erfasst. Für die Messung präduktal, also an der rechten Hand, wiesen 137 Datensätze (1,07 %) Fehlwerte auf. Für die postduktale Messung, also am linken Fuß, lagen bei 148 Datensätzen (1,15 %) Fehlwerte vor.

6.2.2 Pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigungs- und Pulsfrequenzwerte in Bezug auf das postnatale Alter

Die mittleren Sauerstoffsättigungs- und Pulsfrequenzwerte veränderten sich mit zunehmendem Lebensalter bei Messung (Abb. 9). Größere Schwankungen für beide Parameter wurden überwiegend in den ersten 4 Lebenstagen erfasst. Die individuell niedrigste Sauerstoffsättigung mit 72 % präduktal bzw. 74 % postduktal wurde am 2. Lebenstag gemessen (vgl. Anhang 7).

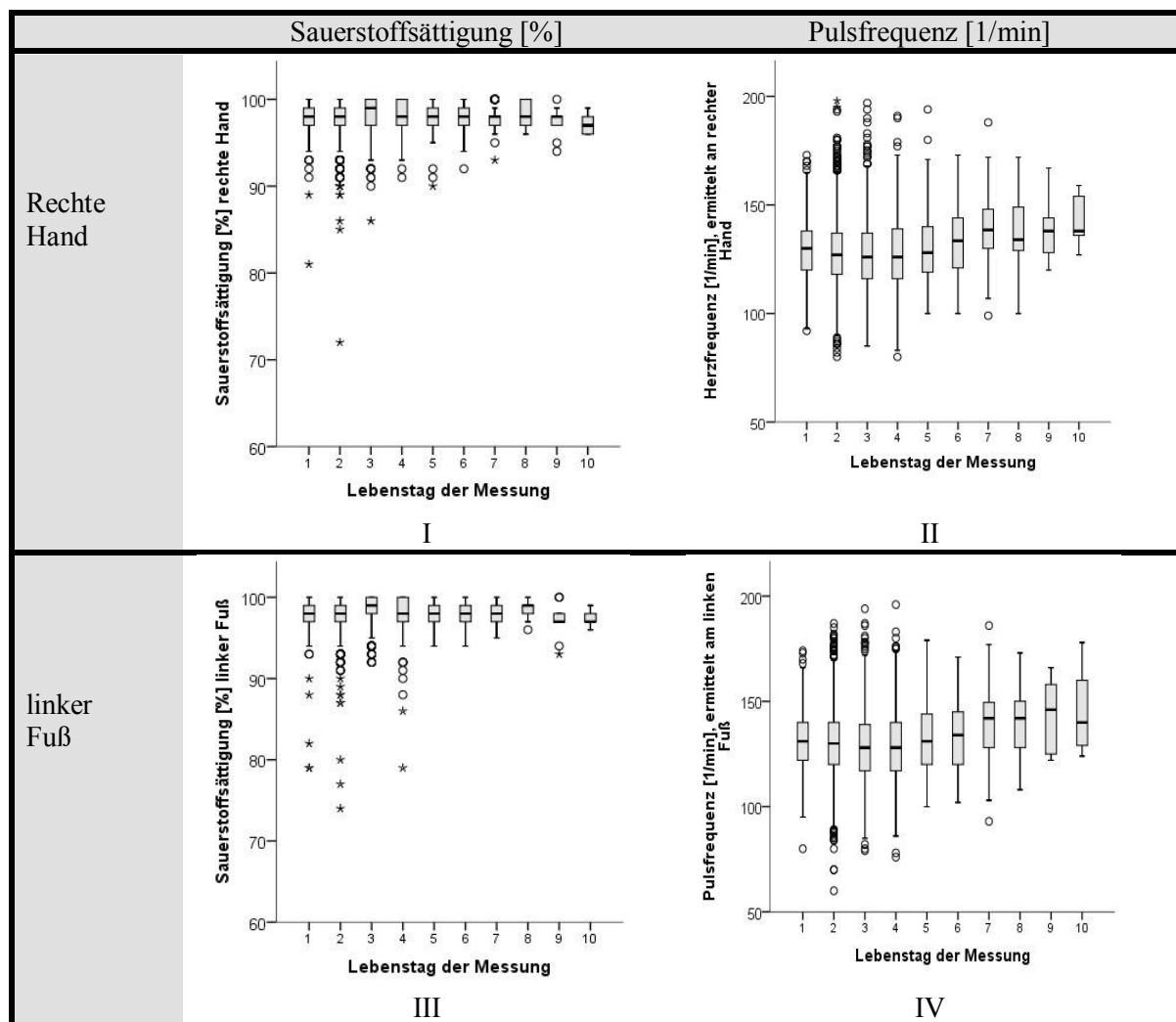


Abb. 9: Pulsoxymetrisch ermittelte Sauerstoffsättigungen [%] an rechter Hand (I) und linkem Fuß (III) sowie Pulsfrequenzen [1 /min] an rechter Hand (II) und linkem Fuß (IV) mit Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichungen und Extremwerten in Bezug auf das Lebensalter bei Messung in Tagen.

Die mittlere Sauerstoffsättigung betrug präduktal $98,1 \pm 1,5$ % und postduktal $98,3 \pm 1,5$ %. Die mittlere Pulsfrequenz betrug präduktal $128 \pm 14,8$ /min und postduktal $130 \pm 14,9$ /min (Tab. 13).

Tabelle 13: Mittelwerte der pulsoxymetrisch erfassten prä- und postduktalen SpO₂ [%] und Pulsfrequenz [1 /min] mit Standardabweichungen

	präduktal	postduktal
Sauerstoffsättigung \pm SD [%]	$98,1 \pm 1,5$	$98,3 \pm 1,5$
Pulsfrequenz \pm SD [1 /min.]	$128 \pm 14,8$	$130 \pm 14,9$

Die mittleren Sauerstoffsättigungswerte betrugen, bezogen auf das Lebensalter bei Messung, präduktal 97,2 - 98,4 % und postduktal 97,0 - 98,5 %. Die mittleren Pulsfrequenzen

betrugen präduktal 127 - 142 /min und postduktal 128 - 146 /min bezogen auf das Lebensalter bei Messung (vgl. Anhang 7). Tendenziell zeigte der Mittelwert der Sauerstoffsättigung mit zunehmendem Lebensalter einen rückläufigen Trend, der Mittelwert der Pulsfrequenz einen steigenden Trend (Abb. 10).

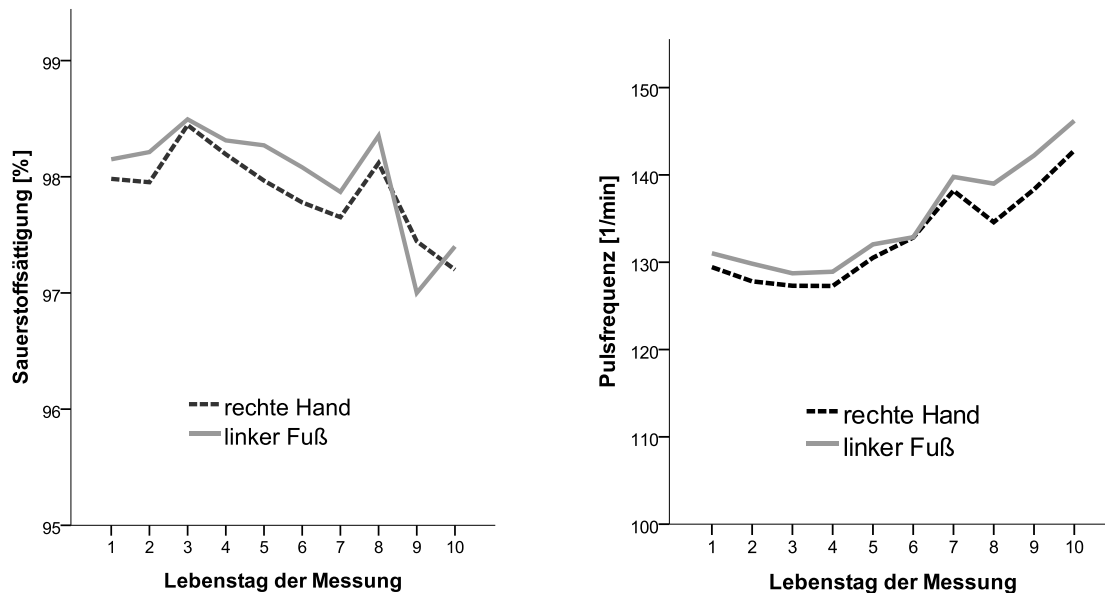


Abb. 10: Vergleich der pulsoxymetrisch ermittelten Sauerstoffsättigungen [%] (links) und Pulsfrequenzen [1/min] (rechts) zwischen rechter Hand und linkem Fuß in Bezug auf das Lebensalter der Neugeborenen bei der Messung.

Die Mittelwerte der SpO_2 zeigten einen zweigipfligen Verlauf mit Maximalwerten am 3. und 8. Lebenstag. Die mittleren Sauerstoffsättigungswerte postduktal lagen außer am 9. Lebenstag über dem Niveau der präduktal gemessenen. Die mittleren postduktalen Pulsfrequenzwerte glichen am 6. Lebenstag den präduktalen und lagen an den übrigen Lebentagen gering oberhalb der präduktal erfassten. Die mittleren Pulsfrequenzwerte zeigten ab 5. Lebenstag einen Anstieg mit nochmalig niedrigeren Mittelwerten am 8. Lebenstag. Diese Veränderung überlappte zeitlich mit dem Anstieg der SpO_2 -Werte. Nach dem 8. Lebenstag wurden niedrigere Sättigungswerte und höhere Pulsfrequenzen als in den Tagen zuvor registriert (vgl. Anhang 7).

6.2.3 Kontrollmessungen in Abhängigkeit vom pulsoxymetrischen Grenzwert

Laut Studienprotokoll war eine Kontrollmessung nach einer Stunde vorgesehen, wenn die Sauerstoffsättigung $\leq 95\%$ betrug oder die Differenz der gemessenen Sauerstoffsättigungswerte an Hand und Fuß $>3\%$ war. Die Kontrollmessung erfolgte regelkonform bei 35,5 % der Neugeborenen mit einer Sauerstoffsättigung $\leq 95\%$ an der rechten Hand. Bei

64,5 % unterblieb die geforderte Kontrolle (Tab. 14). Die Wiederholung des POS bei einer Sauerstoffsättigung ≥ 96 % konnte sich durch Überschreiten der Messdifferenz um >3 % oder durch eine Sauerstoffsättigung ≤ 95 % am Fuß ergeben.

Tabelle 14: Häufigkeit der Kontrollmessungen bei pulsoxymetrischer Untersuchung an rechter Hand

		Nachmessung		Gesamt
		nein	ja	
Sauerstoffsättigung rechte Hand	≤ 95 %	281	155	436
	≥ 96 %	12 136	98	12 234
Gesamt		12 417	253	12 670

Von den insgesamt 12 807 Datensätzen konnten für diese Auswertung (rechte Hand) aufgrund von Fehlwerten 12 670 Messungen (98,9 %) verwendet werden.

Eine regelkonforme Kontrollmessung bei Neugeborenen mit einer Sauerstoffsättigung von ≤ 95 % am linken Fuß erfolgte bei 34,2 %. Bei 65,8 % unterblieb die geforderte Kontrollmessung (Tab. 15). Das Kontrollscreening bei einer Sauerstoffsättigung ≥ 96 % konnte sich durch Überschreiten der Messdifferenz um >3 % oder durch eine Sauerstoffsättigung ≤ 95 % an der rechten Hand ergeben.

Tabelle 15: Häufigkeit der Kontrollmessungen bei pulsoxymetrischer Untersuchung am linken Fuß

		Nachmessung		Gesamt
		nein	ja	
Sauerstoffsättigung linker Fuß	≤ 95 %	231	120	351
	≥ 96 %	12 175	133	12 308
Gesamt		12 406	253	12 659

Für die Auswertung der Messungen am linken Fuß konnten von den insgesamt 12 807 Datensätzen aufgrund von Fehlwerten 12 659 Messungen (98,8 %) verwendet werden.

Eine Übereinstimmung der Notwendigkeit von Kontrollmessungen bezüglich der definierten Sättigungsgrenze von ≤ 95 % bei Messung an rechter Hand und linkem Fuß fand sich bei 117 Neugeborenen (Tab. 16). Kontrollbedürftige Messergebnisse wurden in der Kombination auffälliger präduktaler und unauffälliger postduktaler Befund häufiger erfasst.

Tabelle 16: Darstellung der übereinstimmenden Anzahl von Kontrollmessungen der Untersuchungen an rechter Hand und linkem Fuß

Sauerstoffsättigung		Linker Fuß		Gesamt
		≤95 %	≥96 %	
Rechte Hand	≤95 %	117	315	432
	≥96 %	234	11 960	12 194
Gesamt		351	12 275	12 626

Von den insgesamt 12 807 Datensätzen konnten für diese Auswertung aufgrund von Fehlern 12 626 Messungen (98,6 %) verwendet werden.

Einen auffälligen Messwert der SpO₂ an der rechten Hand, also präduktal zeigten 2,5 %, postduktal, d.h. am linken Fuß 1,9 % und 0,9 % der auswertbaren Datensätze (n = 12 626) zeigten sowohl prä- als auch postduktal einen auffälligen Befund (Tab. 17).

Tabelle 17: Anzahl (n) und Anteil [%] auffälliger Messwerte der Sauerstoffsättigung bezogen auf die auswertbaren Datensätze (n = 12 626), unterteilt in prä- und postduktal sowie in Kombination

SpO ₂ -Messwerte	Anzahl [n]	Anteil [%]
Auffällige SpO ₂ präduktal	315	2,5
Auffällige SpO ₂ postduktal	234	1,9
Auffällige SpO ₂ prä- und postduktal	117	0,9
Unauffällige SpO ₂	11 960	94,7
Gesamt	12 626	100

Eine Differenz der Sauerstoffsättigung von >3 % zwischen prä- und postduktalem Messwert wiesen 486 Neugeborene (3,8 %) auf. Ein Kontrollscreening wurde bei 79 dieser Neugeborenen (16,3 %) durchgeführt. Bei 407 Neugeborenen (83,7 %) unterblieb die geforderte Kontrolle. Die Information über das Fehlen zusätzlicher Morbiditäten war für 416 Neugeborene (85,6 %) mit einer Sauerstoffsättigungsdifferenz >3 % verfügbar, für 70 Neugeborene lagen keine betreffenden Angaben vor.

6.2.4 Indikation zur Kontrollmessung in Bezug auf Empfehlung zum Untersuchungszeitraum (<24h bis Entlassung)

Vor der 24. Lebensstunde wurden 6,9 % der zu einem Kontrollscreening führenden Sauerstoffsättigungswerte der rechten Hand erfasst. Bei klinisch auffälligem Kind oder nach ambulanter Geburt war eine Messung in diesem Zeitraum vorgesehen. Zwischen 24. und 72. Lebensstunde wurden 84 % der auffälligen Sauerstoffsättigungswerte erfasst, nach der 72. Lebensstunde waren es 9,1 %. Aufgrund von Fehlern konnten für diese Auswertung

12 184 Messungen (95,1 %) von den insgesamt 12 807 Datensätzen verwendet werden (Tab. 18).

Tabelle 18: Sauerstoffsättigungswerte an rechter Hand in Bezug auf Empfehlungen zum Untersuchungszeitraum und erforderliche Kontrollmessungen (<24 - >72h) sowie deren Anteil pro Zeitintervall [%]

SpO ₂ rechte Hand	Zeitpunkt der Messung			Gesamt
	<24h	24 - 72h	>72h	
≤95 %	28	341	37	406
≥96 %	751	10 075	952	11 778
Gesamt	779	10 416	989	12 184
Anteil Kontrollbedürftiger Befunde [%]	3,6	3,3	3,7	3,3

Der Anteil der Kontrollmessungen bezogen auf die Gesamtzahl der im betreffenden Zeitraum untersuchten Kinder zeigte geringe Differenzen zwischen den Zeitabschnitten.

Am linken Fuß wurden 6,1 % der kontrollbedürftigen Messwerte der Sauerstoffsättigung vor der 24. Lebensstunde erfasst, entweder wegen klinisch auffälligen Kindes oder frühzeitiger Entlassung postnatal aus der Klinik. Zwischen der 24. und 72. Lebensstunde wurden 81,1 % der zu einer Kontrollmessung führenden Befunde erhoben. Nach der 72. Lebensstunde waren es 12,8 % (Tab. 19).

Tabelle 19: Sauerstoffsättigungswerte am linken Fuß in Bezug auf Empfehlungen zum Untersuchungszeitraum und erforderliche Kontrollmessungen (<24 - >72h) sowie deren Anteil pro Zeitintervall [%]

SpO ₂ linker Fuß	Zeitpunkt der Messung			Gesamt
	<24h	24 - 72h	>72h	
≤95 %	20	266	42	328
≥96 %	760	10 140	947	11 847
Gesamt	780	10 406	989	12 175
Anteil Kontrollbedürftiger Befunde [%]	2,6	2,6	4,2	2,7

Bezogen auf die Gesamtzahl der im betreffenden Zeitraum untersuchten Neugeborenen war der Anteil der kontrollbedürftigen Befunde für den Zeitraum >72 h höher als bei Messung <72 h. Von den insgesamt 12 807 Datensätzen konnten aufgrund von Fehlwerten 12 175 Messungen (95,06 %) verwendet werden.

6.3 Einfluss organisatorischer Besonderheiten auf die Durchführung des Pulsoxymetriescreenings

6.3.1 Fehlendes Screening aufgrund vorzeitiger Entlassung

Die Gesamtpopulation umfasste 12 807 mittels Pulsoxymetrie untersuchte Neugeborene. Von diesen Kindern wurden 41 (0,3 %) vor Ablauf der ersten 24 Lebensstunden aus der Geburtsklinik entlassen oder wurden nicht unter stationären Bedingungen geboren und erhielten deshalb kein POS. Diese 41 Neugeborenen wurden nach Ursachen und deren prozentualem Anteil analysiert (Tab. 20).

Tabelle 20: Ursachen für fehlendes Screening vor der 24. Lebensstunde und deren prozentualer Anteil an der Gesamtpopulation

Ursache	Anteil an vor der 24. Lebensstunde entlassenen Neugeborenen [n = 41]		Anteil an Gesamtpopulation [n = 12 807]
	absolut	prozentual	
Vorzeitige Entlassung	19	46,3 %	0,17 %
Ambulante Geburt	7	17,07 %	0,05 %
Hausgeburt	7	17,07 %	0,05 %
Praxisgeburt	1	2,44 %	0,008 %
Geburt im Geburtshaus	1	2,44 %	0,008 %
Messung nachstationär	2	4,88 %	0,016 %
Messung nicht erfolgt	1	2,44 %	0,008 %
Messung vorzeitig ohne weitere Begründung	3	7,3 %	0,02 %
Gesamt	41	100 %	0,32 %

Vor der 24. Lebensstunde wurden 786 Neugeborene dem POS unterzogen (vgl. Abb. 5 u. Tab. 8). Für 41 vor der 24. Lebensstunde entlassene Kinder wurden organisatorische Gründe für das Fehlen dieses Screenings angegeben. Dies bedeutet, dass für die genannten 6,4 % vor der 24. Lebensstunde gescreenten Neugeborenen keine Indikation für diesen Messzeitpunkt vorlag oder eine Begründung nicht dokumentiert wurde.

6.3.2 Fehlendes Screening aufgrund differenter Ursache

Für 232 der 12 807 erfassten Neugeborenen ließen sich verschiedene Ursachen für das Fehlen des POS erheben (Tab. 21).

Tabelle 21: Ursachen fehlenden Screenings, jeweils mit Anzahl der Neugeborenen und Anteil an der Studienpopulation

Ursache	Anzahl Neugeborener [n]	Anteil [%]
Kontrolle ambulant	9	0,07
Ablehnung durch Eltern	8	0,06
Unklar	215	1,68
Gesamt	232	1,81

Eine ambulante Kontrolle, vermutlich nach vorzeitiger Entlassung oder ambulanter Geburt, erhielten neun Neugeborene. Diese Kontrolle fand nicht im Rahmen dieser Studie, sondern durch einen ambulanten Arzt bzw. Kinderarzt nach Entlassung statt. Die Eltern von acht Neugeborenen lehnten die Untersuchung ab, sodass von diesen Kindern keine Daten erhoben wurden. Für weitere 215 gemeldete Neugeborene wurde die Messung per se nicht durchgeführt, waren Daten zur klinischen Situation und zum Pulsoxymetriescreening unvollständig oder waren anhand des Untersuchungsprotokolls keine Informationen über mögliche Begleiterkrankungen zu erheben.

6.4 Morbidität und Pulsoxymetrie

6.4.1 Häufigkeiten von Herzfehlern und erhobene Parameter des Pulsoxymetriescreenings

Bei 12 690 Neugeborenen (99,1 %) war keinerlei Pathologie in Zusammenhang mit der pränatalen Diagnostik oder den postnatalen Vorsorgeuntersuchungen bekannt. Für 117 Neugeborene wurden verschiedene Morbiditäten bzw. die Verlegung in ein Perinatalzentrum dokumentiert. Bei 45 Neugeborenen (0,35 %) wurde pränatal die Diagnose eines angeborenen Herzfehlers unterschiedlichster Ausprägung gestellt. Die postnatale Verlegung in ein Kinderherzzentrum wurde in keinem Fall dokumentiert. Entweder war eine postnatale Verlegung aufgrund der Symptomatik des AHF nicht umgehend erforderlich oder das Neugeborene wurde als Notfall verlegt und nicht für das POS registriert. Eine retrospektive Abfrage in den Kinderherzzentren sollte dies klären. Bei 39 Neugeborenen wurden andere Diagnosen, z.B. Infektionen oder Anpassungsstörungen der Atmung, er-

fasst. Bei 25 Neugeborenen erfolgte auf Grund heterogener klinischer Indikationen die Verlegung in Kinderkliniken mit Perinatalzentrum (PNZ), ohne das nähere Angaben zu den Morbiditäten erfolgten. Bei acht Neugeborenen wurde in der klinischen Erstuntersuchung der Befund einer Zyanose erhoben (Tab. 22). Dieses Symptom stand in keinem Zusammenhang mit den pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigungswerten oder Pulsfrequenzen am rechten Arm bzw. linken Fuß und war vermutlich mit einer Stauungszyanose zu begründen.

Tabelle 22: Erfasste Morbiditäten und Verlegungen mit Anzahl der betroffenen Neugeborenen (n) und Anteil [%] an der Studienpopulation

Diagnose / Verlegung	Anzahl Neugeborener (n)	Anteil [%]
Pränatal bekannter AHF	45	0,35
Andere Diagnose	39	0,3
Zyanose	8	0,06
Verlegung Herzzentrum	0	0
Verlegung Perinatalzentrum	25	0,2
Gesamt	117	0,91

6.4.1.1 Sauerstoffsättigung

In der Gruppe der Neugeborenen mit pränatal diagnostiziertem AHF ($n = 45$) betrug der an der rechten Hand gemessene Mittelwert der Sauerstoffsättigung $97,60 \pm 1,63$ %. Für die Gruppe ohne pränatale Diagnose, in die für diese Auswertung 12 355 Datensätze (96,47 %) einbezogen werden konnten, ergab sich ein Mittelwert der Sauerstoffsättigung von $98,09 \pm 1,48$ %. Es zeigte sich keine Signifikanz zwischen beiden Patientengruppen für die Sauerstoffsättigung gemessen an der rechten Hand ($F = 1,437$; $p = 0,231$) (Tab. 23).

Tabelle 23: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Sauerstoffsättigung [%] an rechter Hand und linkem Fuß mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit der Diagnose AHF sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Diagnose	n	Mittelwert	SD	F	p
SpO ₂ - rechte Hand [%]	ohne	12 355	98,09	1,476	1,437	0,231
	AHF	45	97,60	1,629		
SpO ₂ - linker Fuß [%]	ohne	12 347	98,29	1,465	40,507	<0,001
	AHF	45	97,80	3,653		

Die am linken Fuß, also postduktal gemessene mittlere Sauerstoffsättigung der Gruppe ohne Pathologie betrug $98,29 \pm 1,46$ %. Es konnten für diese Auswertung aufgrund von Fehlwerten 12 347 Datensätze (96,4 %) genutzt werden. Die Gruppe, die die Information „bekannter Herzfehler“ aufwies (n = 45), zeigte postduktal eine mittlere Sauerstoffsättigung von $97,80 \pm 3,65$ % (Tab. 23). Der Unterschied der postduktal ermittelten Sauerstoffsättigung zwischen den Patientengruppen war statistisch signifikant (F = 40,507, p < 0,001) (Abb. 11).

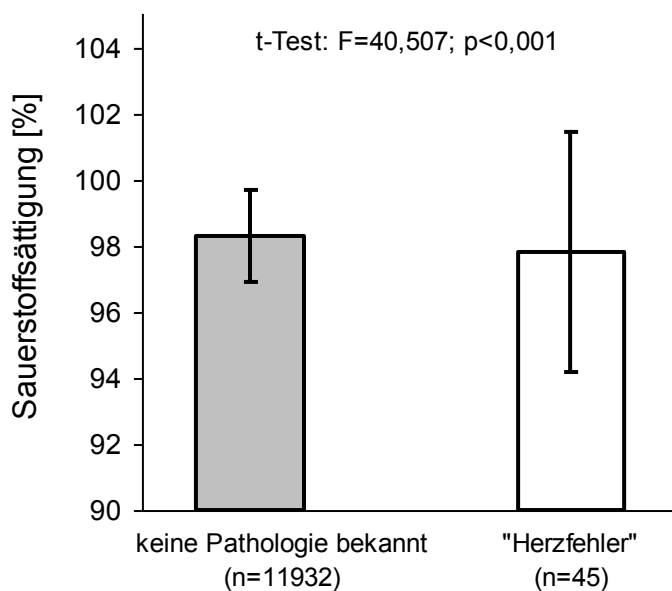


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der postduktal pulsoxymetrisch ermittelten Sauerstoffsättigung [%] der Untersuchungspopulation ohne bekannte Pathologie (graue Säule) und der Neugeborenen, bei denen im Untersuchungsprotokoll die Information „bekannter Herzfehler“ gegeben wurde.

Aus der Patientengruppe, die in ein PNZ verlegt wurde (n = 25), konnten aufgrund von Fehlwerten 16 Neugeborene (64 %) in die Auswertung einbezogen werden. Die mittlere

SpO₂ gemessen an der rechten Hand betrug $97,5 \pm 2,39$ %, gemessen am linken Fuß $97,5 \pm 3,46$ % (Tab. 24). Anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigten sich signifikante Unterschiede der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung im Vergleich zur nicht in ein PNZ verlegten Studienpopulation sowohl an der rechten Hand ($F = 6,661$; $p = 0,010$) als auch am linken Fuß ($F = 35,423$; $p < 0,001$).

Tabelle 24: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Sauerstoffsättigung [%] an rechter Hand und linkem Fuß mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit Verlegung in ein Perinatalzentrum (PNZ) sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Verlegung	n	Mittelwert	SD	F	p
SpO ₂ - rechte Hand [%]	ohne	12 355	98,09	1,476	6,661	0,010
	PNZ	16	97,50	2,394		
SpO ₂ - linker Fuß [%]	ohne	12 347	98,29	1,465	35,423	< 0,001
	PNZ	16	97,50	3,464		

6.4.1.2 Pulsfrequenz

In der Gruppe ohne pränatale Diagnose eines AHF betrug die mittlere Pulsfrequenz 128 ± 15 /min an der rechten Hand und 130 ± 15 /min am linken Fuß. Es konnten aufgrund von Fehlwerten 12 300 Datensätze (96,04 %) für die Messung an der rechten Hand und 12 269 Datensätze (95,8 %) für die Messung am linken Fuß in diese Auswertung einbezogen werden. Für die Neugeborenen mit der Information „Herzfehler“ ($n = 45$) konnten 44 Datensätze in die Auswertungen einbezogen werden. Die mittlere Pulsfrequenz betrug in dieser Patientengruppe an der rechten Hand 125 ± 15 /min und 128 ± 16 /min am linken Fuß. Sowohl für die an rechter Hand ($F = 0,047$; $p = 0,829$) als auch am linken Fuß ($F = 0,076$; $p = 0,783$) gemessenen Pulsfrequenzen ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen den Patientengruppen (Tab. 25).

Tabelle 25: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Pulsfrequenz [1 /min] an rechter Hand und linkem Fuß mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit der Diagnose AHF sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Diagnose	n	Mittelwert	SD	F	p
Pulsfrequenz- rechte Hand [1 /min]	ohne	12 300	128,04	14,815	0,047	0,829
	AHF	44	125,30	14,736		
Pulsfrequenz - linker Fuß [1 /min]	ohne	12 269	129,88	14,869	0,076	0,783
	AHF	44	128,43	15,542		

Die Neugeborenen, die in ein PNZ verlegt wurden, zeigten eine mittlere Pulsfrequenz von 127 ± 18 /min gemessen an der rechten Hand und von 125 ± 16 /min am linken Fuß. Eine statistische Signifikanz bestand weder für die prä- ($F = 0,697$; $p = 0,404$) noch für die postduktal ($F = 0,017$; $p = 0,897$) erhobenen mittleren Pulsfrequenzwerte zwischen der Gruppe, die in ein PNZ verlegt wurde und der Gruppe ohne zusätzliche Information einer Diagnose oder Verlegung (Tab. 26). Es konnten aufgrund von Fehlwerten 15 Datensätze aus der in ein PNZ verlegten Patientengruppe ($n = 25$) für diese Auswertung genutzt werden.

Tabelle 26: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Pulsfrequenz [1 /min] an rechter Hand und linkem Fuß mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit Verlegung in ein Perinatalzentrum (PNZ) sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Verlegung	n	Mittelwert	SD	F	p
Pulsfrequenz- rechte Hand [1 /min]	ohne	12 300	128,04	14,815	0,697	0,404
	PNZ	15	126,87	17,533		
Pulsfrequenz - linker Fuß [1 /min]	ohne	12 269	129,88	14,869	0,017	0,897
	PNZ	15	125,33	15,927		

6.4.1.3 Messdauer

Für die pulsoxymetrische Messung im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine mittlere Messdauer von 3,87 Minuten für die Patientengruppe ohne Zusatzinformation von Diagnose oder Verlegung benötigt. Aufgrund von Fehlwerten konnten 11 932 Datensätze (93,17 %) für diese Auswertung genutzt werden. In der Gruppe der Neugeborenen mit pränataler Diagnose eines AHF ($n = 45$) betrug die mittlere Messdauer 4,79 Minuten. Für diese Auswertung konnten aufgrund von Fehlwerten 43 Datensätze genutzt werden. Es ergab

sich keine statistische Signifikanz bezüglich der Messdauer zwischen beiden Patientengruppen ($F = 3,473$; $p = 0,062$). Für die Gruppe der in ein PNZ verlegten Neugeborenen ($n = 25$) konnten 14 Datensätze in diese Betrachtung einbezogen werden. Die mittlere Messdauer in dieser Gruppe betrug 4,86 Minuten. Es bestand keine statistische Signifikanz zwischen der Patientengruppe ohne und mit Angabe einer Verlegung in ein PNZ ($F = 0,092$; $p = 0,762$) (Tab. 27).

Tabelle 27: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der Messdauer [min] mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit der Diagnose AHF, ohne und mit Verlegung in ein PNZ sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Diagnose / Verlegung	n	Mittelwert	SD	F	p
Messdauer [min]	ohne	11 932	3,87	3,989	3,473	0,062
	AHF	43	4,79	8,855		
Messdauer [min.]	ohne	11 932	3,87	3,989	0,092	0,762
	PNZ	14	4,86	3,439		

6.4.1.4 Lebensalter

Das mittlere Lebensalter bei Erstmessung betrug in der Gruppe ohne Zusatzinformation 40,1 Stunden. Diese Auswertung konnte aufgrund von Fehlwerten für 11 947 Datensätze (93,28 %) erfolgen. In der AHF-Gruppe erfolgte die Erstmessung bei einem mittleren Lebensalter von 38,0 Stunden. Aufgrund von Fehlwerten konnten 43 Datensätze aus dieser Gruppe ($n = 45$) in die Auswertung einbezogen werden. Für das mittlere Lebensalter bei Erstscreening bestand zwischen der Patientengruppe ohne Zusatzinformation und der Patientengruppe mit AHF kein signifikanter Unterschied ($F = 0,511$; $p = 0,475$). In der Gruppe der in ein PNZ verlegten Kinder betrug das mittlere Lebensalter bei Erstmessung 38,8 Stunden. Es konnten 13 Datensätze aus der Patientengruppe, die in PNZ verlegt wurde ($n = 25$), für diese Auswertung genutzt werden. Zwischen der Patientengruppe ohne Zusatzinformation und der Patientengruppe mit Verlegung in ein PNZ bestand für das mittlere Lebensalter bei Erstscreening kein signifikanter Unterschied ($F = 0,022$; $p = 0,883$) (Tab. 28).

Tabelle 28: Mittelwert und Standardabweichung (SD) des Lebensalters [h] mit Anzahl (n) der Neugeborenen ohne und mit der Diagnose AHF bzw. ohne und mit Verlegung in ein PNZ sowie Beurteilung der Signifikanz mittels t-Test (F, p)

Messwert	Diagnose / Verlegung	n	Mittelwert	SD	F	p
Lebensalter [h]	ohne	11 947	40,1	22,94	0,511	0,475
	AHF	43	38,0	35,05		
Lebensalter [h]	ohne	11 947	40,1	22,94	0,022	0,883
	PNZ	13	38,8	19,59		

6.4.1.5 Kontrollmessungen und Morbiditäten

Eine Kontrollmessung der Sauerstoffsättigung wurde bei 219 Kindern (1,76 %) durchgeführt, die keine weitere Zusatzinformation aufwiesen. Von 45 Neugeborenen mit der Information „Herzfehler“ wiesen sieben (15,5 %) einen kontrollbedürftigen Befund auf. Ebenfalls sieben Neugeborene der Gruppe „andere Diagnose“ (17,9 %) wurden einem Kontrollscreening unterzogen. Zyanose führte in keinem Fall zur Kontrollmessung, da es sich entsprechend der unauffälligen Screeningbefunde um Stauungszyanose handelte. Von 25 in ein Perinatalzentrum verlegten Kindern benötigten drei eine Kontrollmessung der SpO₂. Zwei von 41 vorzeitig entlassenen Neugeborenen benötigten ein Kontrollscreening. Eins von neun Neugeborenen, für die eine ambulante Kontrolle angegeben wurde, zeigte einen kontrollbedürftigen Screeningbefund. Bei initialer Ablehnung durch die Eltern wurde auch kein Kontrollscreening gemeldet. Aus der Gruppe der 215 Neugeborenen mit unvollständigen Angaben der Befunderfassung benötigten 17 (7,9 %) eine Kontrollmessung (Tab. 29).

Tabelle 29: Anzahl der Neugeborenen mit und ohne Kontrollmessungen, nach Erkrankung oder organisatorischer Besonderheit

Diagnosen/ Besonderheiten	Anzahl der Neugeborenen		
	Ohne Kontrollmessung	Mit Kontrollmessung	Gesamt
Ohne Zusatzinforma- tion	12 198	219	12 417
Pränatal diagnostizier- ter AHF	38	7	45
Andere Diagnose	32	7	39
Zyanose	8	0	8
Verlegung Perinatalzentrum	22	3	25
Vorzeitige Entlassung	39	2	41
Ambulante Kontrolle	8	1	9
Ablehnung durch El- tern	8	0	8
Unvollständige Anga- ben	198	17	215
Gesamt	12 551	256	12 807

7 Diskussion

Der Nutzen der Pulsoxymetrie in der postnatalen Diagnostik angeborener Herzfehler bei Neugeborenen war Inhalt zahlreicher Studien (Koppel, Druschel et al. 2003; Arlettaz 2005; Thangaratinam, Daniels et al. 2007; Sendelbach, Jackson et al. 2008; de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009; Mahle, Newburger et al. 2009; Riede, Worner et al. 2010; Ruegger, Bucher et al. 2010). Das Ziel der vorliegenden Multicenterstudie war es, das Pulsoxymetriescreening zur Erfassung der transcutanen Sauerstoffsättigung bei Neugeborenen in Thüringen einzuführen, ein Jahr zu begleiten und die Praktikabilität zu beurteilen.

7.1 Etablierung des Pulsoxymetriescreenings

Zu Beginn der Studie nutzten 54 % der teilnehmenden Kliniken die Pulsoxymetrie zum Screening auf AHF. In allen teilnehmenden Kliniken erfolgte eine persönliche Einweisung des medizinischen Personals durch die Studienleiterin. Neben dem Screeningablauf wurden auch die Dokumentation und der Datenversand erläutert. Das Personal, das die Aufklärung der Eltern durchführte, wurde darüber informiert, dass das POS nicht alle CCHD detektieren kann. In früheren Studien war eine unzureichende Etablierung der Nutzung des POS im klinischen Alltag sowie eine mangelnde Aufklärung des medizinischen Personals und der Eltern betreffs der Grenzen dieser Screeningmethode festgestellt worden (Mahle, Newburger et al. 2009). Es erfolgte klinikbezogen eine quartalsweise Auswertung, Aufarbeitung und Rückmeldung von unvollständigen Datensätzen oder bei nicht erfolgter Kontrollmessung. Zwei Kliniken lehnten die Teilnahme initial ab, eine von beiden konnte im letzten Quartal mit der Erfassung beginnen. In den vorbereitenden Gesprächen wurden personelle und auch apparative Probleme als Ablehnungsgrund genannt. Eine Klinik erhob Bedenken betreffs der Sicherstellung des Untersuchungsablaufs, der weiterführenden Diagnostik und Therapie im Sinne eines logistischen Problems. Aus Sorge, um nicht indizierte Verlegungen in übergeordnete Einrichtungen der perinatalogischen Versorgungsstruktur bei falsch positiven Befunden und der dadurch möglicherweise verursachten Elternunzufriedenheit, kam es zur Ablehnung der Teilnahme. Levesque, Pollack et al. stellten fest, dass in geburtshilflichen Kliniken eine kinderärztliche Routineversorgung im 24-Stunden-Dienst nicht sichergestellt sei (Levesque, Pollack et al. 2000). Darüber hinaus stellten Brown et al. in einer Studie fest, dass 25 % der Neugeborenen mit AHF erst nach Entlassung aus der Klinik diagnostiziert wurden (Brown, Ridout et al. 2006). Die Früherkennung von AHF bei Neugeborenen vor Entlassung verhindert deren stationäre Wiederaufnahme in kritischem, die Prognose verschlechternden Allgemeinzustand (Arlettaz 2005).

Die Kliniken, die an der Studie teilnahmen, meldeten bis zum Erfassungsende und setzten nach Beendigung der Studie das POS fort. Der Anteil der Kliniken, die die Pulsoxymetrie zum Screening auf AHF nutzen, ist bezogen auf alle Thüringer Kliniken von 50 % vor Beginn der Pulsoxymetrie-Studie auf 92,3 % nach Beendigung gestiegen. Somit ist in Thüringen ein maßgeblicher Schritt zur flächendeckenden Nutzung des Pulsoxymetriescreenings und eine Annäherung an die Empfehlung von Abdul-Khaliq et al. nach einem standardisierten postnatalen Screening erfolgt (Abdul-Khaliq and Berger 2011).

7.2 Patienten

Das Studiendesign sah vor, dass alle Neugeborenen über der 35 + 0 Gestationswoche mittels Pulsoxymetrie untersucht werden sollten. Im Untersuchungszeitraum von einem Jahr nahmen in Thüringen 12 949 Neugeborene an diesem Screening teil. 12 807 (98,9 %) dieser Kinder wurden in die Studie aufgenommen. Bei 142 Datensätzen fehlten entscheidende Informationen, sodass eine Eingabe in die Datenbank nicht möglich war.

Mit Beginn der Datenerfassung für die Pulsoxymetriestudie führten 46 % der teilnehmenden Kliniken diese Screeningmethode in die Routineversorgung Neugeborener ein. Geht man von logistischen Problemen in der Startphase im Juli 2007 aus, so ist mit einer steigenden Anzahl der untersuchten Neugeborenen innerhalb der Folgemonate August und September 2007 zu rechnen gewesen. Im September 2007 konnte zudem eine weitere Klinik (Klinik 24) mit dem POS beginnen. Ein Vergleich des prozentualen Anteils der untersuchten Neugeborenen pro Monat zeigt einen Anstieg für den zweiten und dritten Erfassungsmonat (August und September 2007) und bestätigt die Verbesserung des Screeningablaufs nach der Einführungszeit (vgl. Tab. 7). Die Schwankung der Patientenzahlen pro Monat spiegelt laut Abfrage am Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels (ZDWA) die monatliche Zahl Lebendgeborener in Deutschland im Studienzeitraum, mit sich jährlich wiederholendem Verlauf, einem Hoch im Sommer (Juli, August, September) und einem Tief im Winter (November bis Februar) wider (vgl. Anhang 8). Die geringste Anzahl gemessener Kinder wurde in der vorliegenden Studie in den Monaten Februar und März registriert. Der deutlichste Anstieg war für den Monat April zu verzeichnen.

7.3 Studienprotokoll

In den Kliniken, die das POS bereits nutzten, bestanden differente Festlegungen über den Messzeitpunkt, die pulsoxymetrischen Grenzwerte und die Konfirmationsdiagnostik bei auffälligem Befund. Die übrigen Kliniken hatten sich unter Anderem aus diesen Unsicherheiten heraus bisher von einer Nutzung distanziert. Da die vorliegende Studie ein exaktes Protokoll zum zeitlichen und inhaltlichen Ablauf, zu Norm- bzw. Grenzwerten und dem Procedere bei auffälligem Befund beinhaltete, dieses Protokoll von den Mitgliedern des Arbeitskreises der Thüringer Neonatologen bestätigt und die Studie durch die Ethikkommissionen der Universitätsklinik Jena und der LÄK Thüringen befürwortet wurde, nahmen 92 % der Thüringer Kliniken teil. Abdul-Khaliq und Berger empfehlen inzwischen die Einführung eines standardisierten postnatalen Screening-Programms zur Früherkennung von AHF bei allen, auch asymptomatischen Neugeborenen mittels des nichtinvasiven, einfachen Verfahrens der pulsoxymetrischen Messung (Abdul-Khaliq and Berger 2011). Aufgrund moderner Trends in der perinatalen Versorgung Neugeborener verkürzen sich die stationären Aufenthaltszeiten von Müttern und Kindern oft schon auf weniger als 48 Stunden, sodass postnatale Adaptationsprozesse des Kindes nicht sicher abgeschlossen sind (Tabin 2006; Teixeira and McNamara 2006). Die Diagnose signifikanter Malformationen wird oft erst nach Wochen gestellt. Für die Prognose der betroffenen Neugeborenen sind Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn jedoch von maßgeblicher Bedeutung (Abdul-Khaliq and Berger 2011). Eine stationäre Notfallaufnahme und Diagnosestellung mit Herzinsuffizienz oder im kardiogenen Schock verschlechtert die Prognose, das Langzeit-Outcome der betroffenen Kinder (Arlettaz 2005; Majnemer, Limperopoulos et al. 2006; Majnemer, Limperopoulos et al. 2008). Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Studie, das POS auf AHF bei Neugeborenen in Thüringen flächendeckend einzuführen.

7.3.1 Lebensalter bei Untersuchung

In der vorliegenden Studie war das Erstscreening ab der 24. Lebensstunde vorgesehen. Abweichungen durch vorzeitige Messung waren für symptomatische Kinder möglich. Dazu erfolgte die Abfrage von Zyanose als klinisches Symptom. Neugeborene nach ambulanter Geburt sollten vor Entlassung untersucht werden. Eine Entlassung unter 24 Lebensstunden wurde durch Bildung von zwei Gruppen, für ambulante und stationäre Geburt, erfasst. Ein zeitlicher Endpunkt wurde nicht detailliert festgelegt, jedoch sollten Normalbefunde spätestens im Rahmen der U2-Vorsorgeuntersuchung zwischen 3. und 10. Lebenstag mit den Eltern besprochen werden. Vor der 24. Lebensstunde wurden 786 Neugeborene

(6,4 %) untersucht (vgl. Tab. 8). Von diesen wurden 41 Kinder vorzeitig oder nach ambulanter Geburt ohne POS entlassen (vgl. Tab. 20). Eine zentrale Zyanose wird bei einer $\text{SpO}_2 < 80 - 85 \%$ sichtbar (Tabin 2006). Das klinische Merkmal „Zyanose“ wurde dabei für acht Neugeborene (0,06 %) registriert, jedoch wurden dabei keine auffälligen pulsoxymetrischen Werte erhoben (vgl. Tab. 22). Am 2. und 3. Lebenstag wurden in der vorliegenden Studie 10 462 (85,5 %) und nach dem 3. Lebenstag 992 Neugeborene (8,1 %) dem Screening unterzogen (vgl. Abb. 5 und Tab. 8). Betrachtet man den Zeitpunkt zwischen 2. und 3. Lebenstag genauer (vgl. Abb. 4, rechte Grafik), so ist eine eindeutige Abnahme der Anzahl der Messungen mit zunehmendem Lebensalter in Stunden zu beobachten. Das mittlere Lebensalter bei Erstscreening betrug 40,1 Stunden (vgl. Tab. 28) und variierte zwischen den einzelnen Kliniken (minimal 24, maximal 67 Lebensstunden). Der Vergleich des Lebensalters bei Erstscreening zwischen den einzelnen Kliniken (vgl. Tab. 9) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Der Zeitpunkt für das erste Pulsoxymetriescreening wird in verschiedenen Studien zwischen zwei und über 24 Stunden angegeben. (Koppel, Druschel et al. 2003; Rosati, Chitano et al. 2005; Thangaratinam, Daniels et al. 2007; Meberg, Brugmann-Pieper et al. 2008; Riede, Worner et al. 2010). In vier von acht Studien, die Thangaratinam et al. in einer Metaanalyse untersuchten, wurde das Pulsoxymetriescreening nach der 24. Lebensstunde oder vor Entlassung durchgeführt (Thangaratinam, Daniels et al. 2007). Andere Autoren führten eine frühere Messung zwischen 6. und 12. Lebensstunde (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006; Riede, Dahnert et al. 2009) oder mehrere Messungen, z.B. vor der 24. Lebensstunde sowie bei Entlassung (Richmond, Reay et al. 2002; de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009), oder mit einer weiteren, dritten Messung bei Übernahme des Kindes vom Kreißsaal (Levesque, Pollack et al. 2000) durch. Hintergrund der teilweise empfohlenen Mehrfachmessung sind die Umstellungsprozesse der fetalen Zirkulation und der damit je nach Typ des AHF differente Zeitpunkt der ersten erfassbaren Veränderungen der SpO_2 . Mit einem frühzeitigen Screeningzeitpunkt werden auch Messwerte erfasst, die durch noch physiologische, nicht abgeschlossene Veränderungen der postnatalen Zirkulation, wie Ductusverschluss oder noch erhöhter pulmonal-arterieller Druck, beeinflusst sind. Ein Anstieg der Rate falsch-positiver Befunde könnte resultieren (Meberg, Brugmann-Pieper et al. 2008).

In der vorliegenden Studie wurden 93,6 % der Neugeborenen nach der 24. Lebensstunde mittels Pulsoxymetrie untersucht. Diese Angaben sind vergleichbar mit denen anderer Au-

toren, die das POS zwischen 24. und 72. Lebensstunde bzw. bei Entlassung aus der Klinik durchführten.

7.3.2 Dauer der Screeningmessung

Der zeitliche Aufwand der pulsoxymetrischen Untersuchung hängt von der Dauer ab, die benötigt wird, um ein stabiles, sicheres Messergebnis zu erreichen. Eine gleichmäßige plethysmografische Pulskurve visualisiert diesen Zeitpunkt. Die Screeningdauer wird außerdem von der Routine des durchführenden Personals beeinflusst. Die Akzeptanz einer Screeningmethode wird für Durchführende durch das Aufwand-Nutzen-Verhältnis bestimmt. Das POS musste als neue Methode in den zeitlichen Arbeitsablauf der Hebammen, Schwestern und Ärzte integriert werden. Die pulsoxymetrische Messung sollte an Routinemaßnahmen der Versorgung der Kinder gekoppelt werden, um eine Zeitersparnis für das medizinische Personal zu erreichen und den Umfang an medizinischen Maßnahmen für Patienten und Eltern so gering als möglich zu halten. Meberg et al. schätzen das POS als eine Methode mit minimalem Dyskomfort für das Neugeborenen ein (Meborg, Brugmann-Pieper et al. 2008). Laut Literatur wird mit einer Screeningzeit pro Kind, abhängig von der Routine des Personals, zwischen zwei (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006; Meberg, Andreasen et al. 2009) und sechs Minuten (Barrington 2009; de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009; Martin and Bradshaw 2010) gerechnet. Die mittlere Messdauer betrug in der vorliegenden Studie $3,89 \pm 4,046$ Minuten (vgl. Anhang 7). Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Messdauer und dem Lebensalter des Kindes festgestellt werden (vgl. Abb. 7). Mit zunehmendem Alter bei Erstscreening reduzierte sich der zeitliche Aufwand. Die mittlere Dauer der Messung war zwischen den einzelnen Kliniken deutlich different (1,2 bis 11,4 min) (vgl. Tab. 9). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Bei Betrachtung der Messdauer im Klinikvergleich (vgl. Tab. 9) zeigten sich bei nahezu gleichem Lebensalter deutlich differente Werte für die Messdauer (30 Lebensstunden und 4,6 min Messdauer vs. 33 Lebensstunden und 11,4 min Messdauer). Dieser Unterschied kann medizinisch nicht erklärt werden und basierte vermutlich auf klinikinternen Differenzen im Arbeitsablauf. Ob eine bundesweite Einführung der Pulsoxymetrie als Neugeborenencreeningmethode Einfluss auf personelle und materielle Ressourcen in den einzelnen Kliniken, evtl. auch abhängig von der Geburtenzahl hat, kann die vorliegende Studie nicht klären.

Die in der vorliegenden Studie benötigte mittlere Messdauer von 3,89 Minuten für das POS entspricht den Angaben anderer Autoren mit einer Screeningzeit pro Kind zwischen zwei und sechs Minuten. Mit zunehmendem Lebensalter reduzierte sich in der vorliegenden Studie die für das Screening benötigte Zeit. Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant. Somit kann die Empfehlung zu einem späteren Messzeitpunkt gegeben werden, der zur Verkürzung des zeitlichen und damit personellen Aufwands sowie zur Minimierung des Dyskomfort für Patienten und Eltern führt.

7.3.3 Tageszeitliche Besonderheiten

Der Zeitrahmen, in dem das Pulsoxymetriescreening für asymptomatische Kinder erfolgen sollte, ergab sich durch die Festlegung der Messung nach der 24. Lebensstunde und den Entlasszeitpunkt aus der Klinik meist nach 36 bis 72 Stunden. Durch die Kombination mit pflegerischen Routinemaßnahmen der Neugeborenenversorgung gab es Tageszeiten mit verschieden hoher Anzahl an Messungen (vgl. Abb. 9). Eine höhere Anzahl der Messungen wurde 11.00 und 12.00 Uhr, eine mittlere Anzahl 17.00 und 18.00 Uhr sowie 02.00 Uhr registriert. Ebenso fielen auch geringere Messanzahlen auf, die 07.00, 15.00 und 23.00 Uhr nachweisbar waren (vgl. Tab. 11). Bezogen auf den klinischen Alltag traf die höchste Anzahl an Messungen mit den meist vormittags durchgeführten ärztlichen Vorsorgeuntersuchungen oder der Pflegeanleitung für die Eltern durch Hebammen und Schwestern zusammen. Die geringste Anzahl ließ sich mit den Übergabezeiten im Drei-Schicht-System des medizinischen Personals in Einklang bringen. Der überwiegende Anteil der Messungen erfolgte zwischen der 24. und 28. Lebensstunde und spiegelte möglicherweise zusätzlich eine circadiane Änderung der Geburtenrate wider. Der tageszeitliche Verlauf der Messungen kann also auch durch den tageszeitlichen Verlauf der Geburtenzahl beeinflusst worden sein.

Die Auswertung der Messdauer in Abhängigkeit der Tageszeit ergab im Mittel die längste Messdauer um 24.00 Uhr und die kürzeste um 18.00 Uhr. Für den Zeitraum von 10.00 bis 12.00 Uhr konnte ebenfalls eine geringe mittlere Messdauer registriert werden (vgl. Tab. 11). Es zeigte sich, dass bei geringerer Anzahl an Messungen pro Zeitintervall mehr Zeit pro Messung benötigt wurde, bei höherer Anzahl untersuchter Kinder pro Zeitintervall weniger Zeit pro Messung notwendig war (vgl. Abb. 9). Dieses Ergebnis kann ein Anhalt für die Effizienz des Arbeitsablaufs in Zusammenhang mit der Arbeitsdichte zu den verschiedenen Tageszeiten sein.

Die genannten Ergebnisse sprechen für die Kombination des POS mit anderen Routinemaßnahmen der Neugeborenenversorgung. Eine Reduktion des zeitlichen Aufwands kann so erreicht werden.

7.4 Pulsoxymetrische Messwerte

7.4.1 Grenzwerte für die Sauerstoffsättigung

Die Kliniken, die das POS bereits eingeführt hatten, nutzten verschiedene Grenzwerte der Sauerstoffsättigung. In der vorliegenden Studie wurde der SpO₂-Grenzwert, der eine Kontrolluntersuchung erforderlich machte, auf $\leq 95\%$ festgelegt, bzw. war ein SpO₂-Wert $\geq 96\%$ als unauffällig definiert. Die Sauerstoffsättigung sollte sowohl prä- als auch postduktal erfasst werden, um Neugeborene mit ductusabhängigem AHF sicherer zu erkennen. Als präduktal war die Messung an der rechten Hand, als postduktal die Messung am linken Fuß definiert. Eine Sättigungsdifferenz $>3\%$ zwischen prä- und postduktalem Messwert machte gemäß Studienprotokoll eine Kontrolluntersuchung notwendig.

In der Literatur findet man Studienprotokolle mit unterschiedlichen SpO₂-Grenzwerten. Reich et al. legten in einer Studie mit 2 114 Neugeborenen die normale SpO₂ auf $>94\%$ fest (Reich, Miller et al. 2003). Mit einer Sauerstoffsättigung $\geq 94\%$ arbeiteten Bakr et al. in einer Studie mit 5 211 Neugeborenen (Bakr and Habib 2005). Levesque et al. führten eine Studie mit 718 Neugeborenen mit einem Normwert von $\geq 95\%$ (Levesque, Pollack et al. 2000), de-Wahl Granelli et al. mit 200 (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005) bzw. mit 39 821 Neugeborenen (de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009), Arlettaz et al. mit 3 263 Neugeborenen (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006) und Tautz et al. mit 3 354 Neugeborenen (Tautz, Merkel et al. 2010) durch. Das Screening wurde mit einer Sauerstoffsättigung $>95\%$ bei 11 281 Neugeborenen (Koppel, Druschel et al. 2003), bei 5 292 Neugeborenen (Rosati, Chitano et al. 2005) bzw. bei 2 280 Neugeborenen (Lorenz, Ammer et al. 2007) durchgeführt. Riede et al. legten für die Studie, in der 42 240 Neugeborene einer postduktalen Sättigungsmessung unterzogen wurden, einen Normwert der Sauerstoffsättigung $\geq 96\%$ fest (Riede, Worner et al. 2010). Liske et al. schätzten in einem Report eine SpO₂ $<95\%$ gemessen an der unteren Extremität zur 24. Lebensstunde als abnormal ein (Liske, Greeley et al. 2006). Laut de-Wahl Granelli ist die beste Sensitivität für das POS mit einer SpO₂-Grenze $<95\%$ und einer Differenz zwischen prä- und postduktaler Messung $<3\%$ zu erreichen (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005). Eine Messung prä- und postduktal wurde ebenfalls von Hoke et al. und Rüegger et al. beschrieben (Hoke,

Donohue et al. 2002; Ruegger, Bucher et al. 2010). In einer Studie mit 251 Neugeborenen registrierten Ruegger et al. eine Sättigungsdifferenz zwischen Fuß und beiden Händen von 0,8 % (Ruegger, Bucher et al. 2010). Eine Sättigungsdifferenz >3 % führte in einer Studie von de-Wahl Granelli et al. zum Kontrollscreening (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurde eine normwertige Sauerstoffsättigung ≥ 96 % an der rechten Hand bei 96,6 % und am linken Fuß bei 97,2 % der Neugeborenen gemessen. Daraus ergab sich ein Kontrollbedarf für 3,4 % der Messungen an der oberen Extremität und für 2,8 % an der unteren Extremität (vgl. Tab. 12). Einen Kontrollbedarf von 4 % der Neugeborenen gibt Arlettaz bei einem SpO_2 -Grenzwert <95 % an (Arlettaz 2005). Richmond et al. hatten bei gleichem cut-off einen Kontrollbedarf bei 5 % der Neugeborenen. In der zweiten Screeningmessung blieb nur 1 % der Kinder auffällig (Richmond, Reay et al. 2002). Eine Sauerstoffsättigungsdifferenz >3 % zwischen prä- und postduktaler Messung und somit die Indikation zur Kontrollmessung bestand in der vorliegenden Studie für 486 Neugeborene (3,8 %).

Für kontrollbedürftige Befunde wurde in der vorliegenden Studie ein Intervall von einer Stunde für das Zweitscreening gewählt. Das laut Studienprotokoll vorgesehene Kontrollscreening wurde jedoch nur für 36 % der kontrollbedürftigen Messwerte präduktal, für 34 % postduktal und für 16,3 % bei einer Sättigungsdifferenz >3 % durchgeführt. Im Weiteren sah das Studienprotokoll bei fortbestehend auffälligem Befund einen klinischen Status durch einen Kinderarzt und eine Echokardiografie vor. Die Möglichkeit der Rückmeldung dieser Befunde wurde durch die weiterbehandelnden Ärzte nur in Einzelfällen genutzt.

Arlettaz et al. legten bei auffälligem Screeningbefund zwischen 6. und 12. Lebensstunde folgende Konfirmationsdiagnostik fest: Bei einer $\text{SpO}_2 <95$ % wurde eine Evaluation mittels klinischem Status durch den „senior house officer“ und bei einer $\text{SpO}_2 <90$ % oder Symptomen eines AHF eine Evaluation mittels Echokardiografie durchgeführt. Bei asymptomatischem Kind und einer SpO_2 von 90 - 94 % erfolgte eine Kontrolle des POS nach vier bis sechs Stunden. Neugeborene mit pränatal diagnostiziertem AHF wurden mittels POS und ECHO zwischen erster und dritter Lebensstunde untersucht (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). In einem von der American Heart Association (AHA) und der American Academy of Pediatrics (AAP) veröffentlichtem Statement von Mahle et al. (Mahle, Newburger et al. 2009) wurden beste Ergebnisse mit dem genannten Procedere von Arlettaz et al. erreicht

(Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). Verglichen wurden von Mahle et al. dabei neun Studien, in denen ein Screeningbefund bei einer $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ als auffällig gewertet wurde. In der zitierten Studie von Arlettaz et al. wurden nahezu alle Neugeborenen mittels POS diagnostiziert, lediglich bei AVSD (eins von zwei Kindern) und Pulmonalstenose (eins von drei Kindern) war das POS unauffällig. Die Studie von de-Wahl Granelli (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005) wurde in diesen Vergleich nicht einbezogen (Mahle, Newburger et al. 2009).

Im Vergleich zu den Studien von Arlettaz et al. und Richmond et al., die bei ausschließlich postduktaler Messung mit einem Grenzwert der $\text{SpO}_2 < 95\%$ einen Kontrollbedarf von 4 % (Arlettaz 2005; Arlettaz, Bauschatz et al. 2006) bzw. 5 % (Richmond, Reay et al. 2002) angeben, zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Kontrollbedarf von 2,8 % für die postduktal erfassten und von 3,4 % für die präduktal erfassten Sättigungswerte bei einem SpO_2 -Grenzwert $\leq 96\%$. Aus diesem Vergleich ergibt sich die Schlussfolgerung, dass auch bei einem SpO_2 -Grenzwert $\leq 96\%$ kein vermehrter Kontrollbedarf entsteht.

7.4.2 Messwerte und Lebensalter

In der vorliegenden Studie veränderten sich die mittleren Messwerte der Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz mit zunehmendem Lebensalter bei Erstmessung. Während der ersten vier Lebenstage wurden die deutlichsten Abweichungen für beide Messwerte beobachtet (vgl. Abb. 9). Für die mittleren Pulsfrequenzen wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl prä- als auch postduktal ein mit zunehmendem Lebensalter bei Erstscreening steigender Wert ermittelt, der lediglich zwischen 7. und 8. Lebenstag vorübergehend vermindert war (vgl. Abb. 10 und Anhang 7).

In Abhängigkeit von Alter und Ablauf der postnatalen Umstellungsprozesse der fetalen Zirkulation, d.h. mit nachlassender pulmonal-vaskulärer Hypertension und optimiertem Ventilation-Perfusion-Verhältnis der Lunge, kommt es zur Veränderung der Sauerstoffsättigung (Levesque, Pollack et al. 2000; Richmond, Reay et al. 2002; Ruegger, Bucher et al. 2010). Levesque et al. stellten mit zunehmendem Lebensalter bei Messung einen leichten Anstieg der SpO_2 fest und konnten bei Entlassung aus der Klinik (Lebensalter 55.0 ± 19.4 h) die höchsten Werte registrieren (Levesque, Pollack et al. 2000). Diese Tendenz für höhere Messwerte nach 24 Lebensstunden wurde für die fraktionelle Sauerstoffsättigung in der Studie von Richmond et al. bestätigt (Richmond, Reay et al. 2002).

Betrachtet man in der vorliegenden Studie die Sauerstoffsättigung in Bezug auf das Lebensalter bei Messung, so sind die höchsten mittleren Messwerte prä- und postduktal am 3. und 8. Lebenstag zu verzeichnen. Minimale mittlere Sättigungswerte wurden postduktal am 9. Lebenstag (97,0 %) und präduktal am 10. Lebenstag (97,2 %) erfasst (vgl. Abb. 10 und Anhang 7). Dieser Trend für die ersten drei Lebenstage entspricht den Ergebnissen der zitierten Studien von Levesque et al. sowie Richmond et al. Geht man bei den meisten Neugeborenen von einem funktionellen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli nach 10 bis 15 Stunden aus (Robel-Tillig 2010), so ist der Verlauf der SpO₂ an den Tagen drei und acht (vgl. Abb. 10) nicht durch den Ductus-Verschluss bestimmt. Teixeira et al. geben für 90 % der Neugeborenen einen funktionellen Ductus-Verschluss innerhalb von 72 Stunden postnatal an, sodass ein Einfluss auf die steigenden SpO₂-Werte am dritten Lebenstag nicht auszuschließen ist. Nach dem 8. Lebenstag wurden niedrigere Sättigungswerte und höhere Pulsfrequenzen als in den Tagen zuvor registriert. O'Brien et al. beobachteten bei 90 Neugeborenen während der 20. bis 24. Lebensstunde ähnliche mittlere Sauerstoffsättigungswerte wie zwischen 2. und 7. Lebenstag (97,8 % vs. 97,6 %) (O'Brien, Stebbens et al. 2000). Poets et al. registrierten bei 60 Neugeborenen eine mittlere Sauerstoffsättigung von 97,6 % in der ersten und von 98 % in der 2. bis 4. Lebenswoche (Poets, Stebbens et al. 1996). Für gesunde Neugeborene betrug in der Studie von de-Wahl Granelli der SpO₂ median 99 % (94 - 100 %), für Kinder mit AHF hingegen 90 % (45 – 95 %) (de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurden mittlere Sauerstoffsättigungswerte lebensalterabhängig präduktal zwischen 97,2 und 98,4 % sowie postduktal zwischen 97,0 und 98,5 % beobachtet (vgl. Anhang 7). Für Neugeborene ohne jegliche Pathologie wurde eine mittlere SpO₂ von 98,09 % präduktal und 98,29 % postduktal ermittelt. Bei pränatal diagnostiziertem AHF ergab sich eine mittlere Sauerstoffsättigung von 97,60 % präduktal und von 97,8 % postduktal. Mit $p < 0,001$ ist der Unterschied der postduktalen Sauerstoffsättigung zwischen diesen Patientengruppen statistisch signifikant (vgl. Tab. 23). Für die präduktale SpO₂ ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen.

In Zusammenschau der genannten Literaturangaben und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass die Festlegung eines SpO₂-Grenzwertes von ≤ 97 % zum Screening auf AHF für die klinische Anwendung praktikabel und sinnvoll erscheint.

7.4.3 Pulsoxymetrischer Grenzwert und Kontrollmessungen

In der vorliegenden Studie war ein Kontrollscreening vorgesehen, wenn die pulsoxymetrisch gemessene $\text{SpO}_2 \leq 95\%$ an einer oder beiden Extremitäten betrug oder die Differenz der Messwerte zwischen den Extremitäten $>3\%$ war.

Für die Messungen an der rechten Hand ergab sich ein Kontrollbedarf in 436 Fällen (3,4 %) (vgl. Tab. 12). Nur bei 155 Neugeborenen, d.h. bei etwas mehr als einem Drittel dieser Patientengruppe wurde das Zweitscreening auch durchgeführt. Bei 64,5 % der kontrollbedürftigen Patienten unterblieb die Kontrolluntersuchung (vgl. Tab. 14). Die Vorgaben des Studienprotokolls wurden in diesen Fällen nicht umgesetzt. Eine Zweitmessung hingegen wurde bei 98 Neugeborenen, d.h. bei 0,8 % der Kinder, die eine unauffällige Messung an der rechten Hand aufwiesen, durchgeführt (vgl. Tab. 14). Diese Kontrollmessungen konnten durch einen Messwert $\leq 95\%$ am Fuß oder durch eine Messwertdifferenz $>3\%$ veranlasst worden sein. Allerdings konnten auch Neugeborene nicht indiziert einem Zweitscreening unterzogen worden sein.

Die Notwendigkeit einer Kontrollmessung am linken Fuß ergab sich bei 351 Neugeborenen (2,8 %) (vgl. Tab. 12). Die Kontrollmessung der auffälligen Befunde, erhoben an der unteren Extremität, erfolgte in der vorliegenden Arbeit nur in etwa einem Drittel der Fälle. Bei 231 Neugeborenen (65,8 %) erfolgte keine Kontrollmessung (vgl. Tab. 15). Für diese Kinder wurden die Vorgaben des Studienprotokolls nicht eingehalten. Für 133 Neugeborene wurde ein Kontrollscreening durchgeführt, ohne dass eine Indikation aus der Erstmessung am Fuß abgeleitet werden konnte (vgl. Tab. 15). Ursache konnte ein auffälliger Messwert an der rechten Hand oder eine Messdifferenz $>3\%$ sein.

Ein Kontrollbedarf der Messwerte an beiden Extremitäten ergab sich bei 117 Neugeborenen, d.h. bei weniger als einem Prozent der Studienpopulation (vgl. Tab. 17). Ursache für den übereinstimmenden Kontrollbedarf an beiden Extremitäten konnte eine generalisierte Zyanose im Rahmen eines AHF oder beispielsweise eine pulmonale oder infektiöse Erkrankung des Neugeborenen sein. Die Messdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität wurde hierbei nicht berücksichtigt.

In einer Studie von Arlettaz hatten 4 % der ausschließlich postduktal untersuchten 3 263 Kinder einen kontrollbedürftigen SpO_2 -Messwert von $<95\%$ (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). Sendelbach et al. geben einen kontrollbedürftigen Befund des POS für 5,6 % der

ebenfalls nur postduktal mit einer $\text{SpO}_2 < 96\%$ gescreenten Neugeborenen der Studienpopulation ($n = 15\,233$) an (Sendelbach, Jackson et al. 2008).

In der vorliegenden Studie ergab sich ein Kontrollbedarf für die postduktal gemessene SpO_2 von 2,8 %, für die präduktal gemessene von 3,4 % und insgesamt, d.h. prä- und postduktal sowie in Kombination, von 5,3 % der erfassten Messwerte (vgl. Tab. 16 und 17). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der zitierten Studien.

Für 486 Neugeborene (3,8 %) bestand aufgrund einer Differenz der $\text{SpO}_2 > 3\%$ zwischen prä- und postduktaler Messung ein Kontrollbedarf. Bei 16,3 % erfolgte die notwendige Kontrolle. Die Information über das Fehlen zusätzlicher Morbiditäten war bei 416 Neugeborenen (85,6 %) verfügbar, für 70 Neugeborene lagen keine betreffenden Angaben vor. Es ist nicht auszuschließen, dass sich unter diesen 14,4 % auch Neugeborene mit pränatalem Verdacht einer AHF befanden.

Die Indikation zur Kontrollmessung wurde in der vorliegenden Studie nicht ausreichend berücksichtigt.

7.4.4 Kontrollmessung und Screeningzeitpunkt

Im Studienprotokoll war das POS nach der 24. Lebensstunde vorgesehen. Eine vorzeitige Messung sollte bei klinisch auffälligen Neugeborenen, bei Kindern nach ambulanter Geburt oder bei vorzeitiger Entlassung erfolgen. An der rechten Hand wurden 28 kontrollbedürftige Befunde (6,9 %) vor der 24. Lebensstunde, 341 kontrollbedürftige Messwerte (84 %) zwischen 24. und 72. Lebensstunde und 37 kontrollbedürftige Befunde (9,1 %) nach der 72. Lebensstunde erfasst (vgl. Tab. 18). Eine Ursache der zu Kontrollmessungen führenden Befunde kann in der noch nicht vollständig erfolgten Umstellung der fetalen Zirkulation liegen und trifft insbesondere für die frühen Messungen, d.h. vor der 24. Lebensstunde zu. Verglichen mit der Gesamtzahl der pro Zeitintervall erhobenen Screeningbefunde, zeigte sich eine nur geringe Änderung des Kontrollbedarfs in den einzelnen Zeitabschnitten (3,6 vs. 3,3 vs. 3,7 %) (vgl. Tab. 18), die dem Verlauf der erhobenen Sauerstoffsättigungswerte in Bezug auf das Lebensalter ähnelte (vgl. Abb. 9). Für die Sauerstoffsättigung am linken Fuß wurden 20 kontrollbedürftige Messwerte (6,1 %) vor der 24. Lebensstunde, 266 der zum Kontrollscreening führenden Werte (81,1 %) zwischen der 24. und 72. Lebensstunde und 42 kontrollbedürftige Messwerte (12,8 %) nach der 72. Lebensstunde erfasst (vgl. Tab. 19). Ein Vergleich des Anteils der kontrollbedürftigen Befunde mit der Gesamtzahl der pro Zeitintervall untersuchten Kinder zeigte für den Zeit-

raum nach 72 Stunden einen höheren Anteil kontrollbedürftiger Messwerte (2,6 vs. 2,6 vs. 4,2 %) (vgl. Tab. 19). Der Verlauf der Sauerstoffsättigung am linken Fuß, bezogen auf das Lebensalter, bestätigte diese Beobachtung (vgl. Abb. 9).

Laut de-Wahl Granelli et al. kann eine frühzeitige Messung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden bei Neugeborenen mit ductusabhängiger pulmonaler Zirkulation und mit HLHS einen Kreislaufkollaps während des stationären Aufenthaltes vermeiden. Eine Zweitmessung im Zusammenhang mit dem Neugeborenen-Stoffwechselscreening zwischen 36. und 72. Lebensstunde kann zur Vermeidung lebensbedrohlicher Situationen für Neugeborene mit ductusabhängiger Systemperfusion beitragen (de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009).

Die entsprechenden Daten der vorliegenden Studie ergeben, dass vor der 24. Lebensstunde nicht mehr kontrollbedürftige Sättigungswerte als zu einem anderen Zeitpunkt erfasst wurden. Der Anteil kontrollbedürftiger Befunde postduktal, also am linken Fuß, nahm nach 72 Lebensstunden deutlich zu und kann mit den abgeschlossenen Umstellungsprozessen der fetalen Zirkulation, wie Ductusverschluss bei vorhandenem ductusabhängigem AHF in Zusammenhang stehen. Eine pulsoxymetrische Untersuchung nach der 72. Lebensstunde erscheint mit Hinblick auf die genannten Daten sinnvoll.

7.5 Ursachen fehlenden Screenings

7.5.1 Vorzeitige Entlassung

Laut Studienprotokoll sollten Neugeborene bei vorzeitiger Entlassung oder ambulanter Geburt mittels POS untersucht werden. Gleiches galt für Neugeborene, die in einer Praxis, einem Geburtshaus oder zu Hause geboren und im Anschluss in einer Klinik betreut wurden. Bei Entlassung vor Ablauf der ersten 24 Lebensstunden, nach ambulanter Geburt oder Entbindung außerhalb der Klinik erhielten 41 Neugeborene, d.h. 0,32 % der Gesamtpopulation, keine pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungsmessung (vgl. Tab. 20). Eine frühe Messung wurde in der Studie von Arlettaz et al. zwischen 6. und 12. Lebensstunde durchgeführt (Arlettaz, Bauschatz et al. 2006). Ein Kreislaufkollaps kann für Neugeborene mit ductusabhängiger pulmonaler Zirkulation und mit HLHS durch frühzeitige Messung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden vermieden werden (de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009).

Das Screening der genannten 41 nicht untersuchten Neugeborenen wäre somit sinnvoll und den Vorgaben des Studienprotokolls entsprechend gewesen.

7.5.2 Andere Ursachen

Bei insgesamt 232 Neugeborenen (1,81 %) wurde das POS nicht durchgeführt. Neben der Ablehnung durch die Eltern für acht Kinder (0,06 %) und ambulanter Kontrolle für neun Kinder (0,07 %), konnte für 215 Neugeborene (1,68 %) keine Ursache für das Fehlen der Screeningdaten benannt werden (vgl. Tab. 21).

7.6 Pränatale Diagnose

In der vorliegenden Studie wurde bei 45 Neugeborenen (0,35 %) pränatal die Diagnose eines AHF gestellt (vgl. Tab. 22). Das Merkmal „bekannter Herzfehler“ wurde auf dem Dokumentationsbogen erfasst. Die postnatale Verlegung eines Neugeborenen in ein Kinderherzzentrum, über das Thüringen selbst nicht verfügt, wurde in keinem Fall in den Unterlagen des POS dokumentiert. Es ist also davon auszugehen, dass unter den in dieser Studie erfassten Neugeborenen kein akut in ein Kinderherzzentrum verlegungsbedürftiges Neugeborenes war. Bei antepartaler Verlegung der Mutter aufgrund der Schwere des erwarteten AHF konnten diese Fälle im Rahmen der Pulsoxymetrie-Studie in Thüringen nicht erfasst werden. Im Fall einer Notfallverlegung des Neugeborenen kann die Registrierung für das POS auch unterblieben sein. Ob der bei den erfassten 45 Neugeborenen pränatal diagnostizierte AHF bestätigt wurde, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden.

In der PAN-Studie lagen laut anamnestischen Angaben der Eltern bei 30 % der Neugeborenen pränatal vermutete Herzfehler vor, die sich postnatal bei etwas mehr als 10 % bestätigen ließen (Lindinger, Schwedler et al. 2010). Im Erfassungszeitraum dieser vorliegenden Pulsoxymetriestudie wurden 102 Neugeborene mit AHF, die in Thüringen geboren wurden, an die PAN-Studienzentrale gemeldet. Nur vier Herzfehler waren von den Eltern als pränatal bekannt beschrieben worden, 18 Patienten wurden als postnatal diagnostiziert gemeldet. Bei 78,4 % der gemeldeten Fälle lagen der PAN-Studienzentrale keine Angaben zur Diagnosestellung vor (PAN-Studie-Anfrage-May_19.08.2011). Die PAN-Studie beruht auf einer retrospektiven Erfassung diagnostizierter AHF. Die Daten der vorliegenden Studie wurden prospektiv erfasst. Ein Vergleich ist deshalb nur bedingt möglich.

Tegnander et al. berichten in einer Studie, in der 29 460 Feten untersucht wurden, von 97 Fällen (0,32 %) mit diagnostizierter „Major CHD“, in 55 Fällen (57 %) mit prä-, in 42 Fällen mit postnataler Diagnosestellung (Tegnander, Williams et al. 2006). Für funktionell univentrikuläre Fehlbildungen werden von Mahle et al. pränatale Detektionsraten von mehr als 50 % beschrieben, für die Gesamtheit der CCHD mit zwei-ventrikulärer Zirkulation jedoch nur von 30 % (Mahle, Newburger et al. 2009). Die Diagnosestellung vor der Geburt ist abhängig vom Typ des AHF. Eine hohe Übereinstimmung liegt laut Lindinger et al. für univentrikuläre Herzen (68,4 %) und für die Ebstein-Anomalie (59,1 %) vor. Bei Neugeborenen mit DORV ist die vorgeburtliche Erkennungsquote weniger gut. Eine hohe Rate der Fehldiagnose wird für Patienten mit Truncus arteriosus beschrieben (Lindinger, Schwedler et al. 2010).

Es wurden im Zeitraum der vorliegenden Studie keine Neugeborenen mit univentrikulärem Herzen, mit Ebstein-Anomalie oder DORV aus Thüringen an die PAN-Studie gemeldet, jedoch zwei Kinder mit Truncus arteriosus communis (vgl. Tab. 4) (PAN-Studie-Anfrage-May_19.08.2011).

Abdul-Khaliq et al. fordern für die pränatale Diagnostik dringend ein bundesweit standardisiertes Erkennungsprogramm für AHF mit einheitlichen Fortbildungsprogrammen. Das bisherige Screening deckt kardiovaskuläre Malformationen häufig nicht auf, obwohl bei fast allen Schwangeren ein fetales Screening zum Ausschluss von Organfehlbildungen durchgeführt wird (Abdul-Khaliq and Berger 2011).

7.7 Postnatale Diagnose

Für 39 Neugeborene (0,3 %) wurde im Rahmen des POS eine andere, nicht näher bezeichnete Diagnose erfasst. Die Verlegung in ein Perinatalzentrum übergeordneter Struktur wurde für 25 Neugeborene (0,2 %) beschrieben. Das Symptom „Zyanose“ wurde bei acht Neugeborenen angegeben (vgl. Tab. 22). Ein Zusammenhang zu den pulsoxymetrisch gemessenen Werten von SpO₂ und Pulsfrequenz lag für diese Neugeborenen nicht vor.

Richmond et al. berichten in einer Studie (n = 6 166) über den postnatalen Diagnosezeitpunkt verschiedener Erkrankungen, nachdem 17 Neugeborene (0,28 %) im POS auffällig wurden. Bei diesen Neugeborenen wurde transitorische Tachypnoe, PA, PPHN, TGA, CoA mit VSD, TOF, PDA, Pneumothorax, Dysplasie bzw. Hämorrhagie diagnostiziert (Richmond, Reay et al. 2002).

Die postnatale Diagnosestellung wird in der PAN-Studie für 52,6 % der Patienten innerhalb des 1. Lebensmonats und für 82,1 % innerhalb der ersten drei Lebensmonate angegeben. Der Zeitpunkt variiert abhängig vom Typ des AHF und ist bei schweren AHF eher als bei milden Formen. Patienten mit Dextro-TGA wurden in mehr als 90 % im 1. Lebensmonat diagnostiziert, Patienten mit univentrikulärem Herz und PA/VSD zu je ca. 90 %. Für Kinder mit CoA wird von den Autoren in nur ca. 50 % eine Diagnosestellung im ersten Lebensmonat berichtet (Lindinger, Schwedler et al. 2010). Es stellt sich die Frage, ob die an die PAN-Studie gemeldeten, in Thüringen geborenen Kinder mit kritischem AHF auch in der vorliegenden Studie erfasst und erst nach erfolgtem POS auffällig wurden.

Für die Gruppe der Neugeborenen mit bekanntem AHF (n = 45) bzw. mit der Angabe einer Verlegung in ein Perinatalzentrum übergeordneter Struktur (n = 39) ergaben sich, im Vergleich zum Anteil Neugeborener ohne zusätzliches Merkmal, Besonderheiten in der Auswertung der erhobenen Befunde.

7.7.1 Sauerstoffsättigung und Morbiditäten

In der Patientengruppe mit pränatal bekanntem Herzfehler betrug die mittlere präduktaile Sauerstoffsättigung $97,60 \pm 1,63$ %, in der Gruppe ohne pränatale Diagnose eines AHF lag eine SpO₂ von $98,09 \pm 1,48$ % vor. Eine statistische Signifikanz ergibt sich nicht. Hingegen zeigt sich für die postduktale mittlere SpO₂ ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen der Gruppe mit pränatal bekanntem AHF (SpO₂ $97,8 \pm 3,65$ %) und der Gruppe ohne dieses Merkmal (SpO₂ $98,29 \pm 1,46$ %) (vgl. Tab. 23 und Abb. 11).

Eine postduktal niedrigere mittlere Sauerstoffsättigung kann durch eine ductusabhängige Systemperfusion bei AHF bedingt sein (Levesque, Pollack et al. 2000). In der Literatur finden sich Studien mit nur postduktaler Erfassung der SpO₂ (Koppel, Druschel et al. 2003; Arlettaz, Bauschatz et al. 2006; Liske, Greeley et al. 2006; Meberg, Brugmann-Pieper et al. 2008; Riede, Worner et al. 2010), aber ebenso Arbeiten, die eine kombinierte Messung prä- und postduktal favorisieren (Levesque, Pollack et al. 2000; Hoke, Donohue et al. 2002; Reich, Miller et al. 2003; de Wahl Granelli, Mellander et al. 2005; de-Wahl Granelli, Wennergren et al. 2009; Ewer, Middleton et al. 2011; Shastri, Clarke et al. 2011).

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten sprechen aufgrund des signifikanten Unterschiedes zwischen den Patientengruppen mit und ohne pränatale Diagnose eines AHF für eine Messung nur an der unteren Extremität, also postduktal.

In der Patientengruppe, die in ein Perinatalzentrum verlegt wurde, betrug die mittlere Sauerstoffsättigung präduktal $97,50 \pm 2,39 \%$ und postduktal $97,50 \pm 3,46 \%$ (vgl. Tab. 24). Vergleicht man die mittlere Sauerstoffsättigung mit der der Patientengruppe, die keine Angaben über eine Verlegung aufwies (SpO_2 präduktal $98,09 \pm 1,48 \%$, postduktal $98,29 \pm 1,46 \%$), so ergibt sich sowohl präduktal ($p = 0,010$) als auch postduktal ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied (vgl. Tab. 24). Hier liegt der zusätzliche Nutzen des POS begründet, der in der Diagnose von pulmonalen und infektiösen Erkrankungen des Neugeborenen liegt (Meberg, Brugmann-Pieper et al. 2008; Ewer, Middleton et al. 2011) und in der vorliegenden Studie bestätigt wird.

7.7.2 Pulsfrequenz und Morbiditäten

Die mittlere Pulsfrequenz zeigte zwischen den einzelnen Patientengruppen sowohl für die präduktal als auch für die postduktal erfassten Werte keine statistisch signifikanten Unterschiede, d.h. im Vergleich der Population mit „bekannten AHF“ (präduktal 125 ± 15 /min; postduktal 128 ± 15 /min) bzw. mit Verlegung in Perinatalzentrum (präduktal 127 ± 18 /min; postduktal 125 ± 16 /min) zur Patientengruppe ohne weitere Merkmale (präduktal 128 ± 15 /min; postduktal 130 ± 15 /min) (vgl. Tab. 25 und 26).

Eine regelmäßige plethysmografische Pulsfrequenzableitung ist notwendig, um einen stabilen Messwert der Sauerstoffsättigung zu erreichen und zu erfassen. Eine Dokumentation der Pulsfrequenz ist für das POS im Rahmen der Routineversorgung Neugeborener nicht notwendig.

7.7.3 Messdauer und Morbiditäten

Für die Messdauer bestand im Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen kein signifikanter Unterschied. Die mittlere Messdauer in der Gruppe ohne Zusatzinformation betrug $3,87 \pm 3,99$ min, in der Gruppe mit pränatal bekanntem AHF $4,79 \pm 8,86$ min und in der in ein Perinatalzentrum verlegten Gruppe $4,86 \pm 3,44$ min (vgl. Tab. 27). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Messdauer zwischen der Patientengruppe mit bekanntem AHF bzw. mit Verlegung in ein PNZ und der Patientengruppe ohne weiteres Merkmal.

Es bestand somit kein erhöhter Zeitaufwand für das POS bei Neugeborenen mit Verdacht auf AHF bzw. mit Erkrankungen, die zu einer Verlegung in ein PNZ führen, verglichen mit Neugeborenen ohne zusätzliche Angabe von Erkrankungen.

7.7.4 Lebensalter bei Erstmessung und Morbiditäten

Das mittlere Lebensalter bei Erstmessung zeigte zwischen den Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied. In der Gruppe ohne Zusatzinformation betrug das mittlere Lebensalter 40,1 Stunden, in der AHF-Gruppe 38,0 Stunden und in der Gruppe der in ein PNZ verlegten Kinder 38,8 Stunden (Tab. 28).

7.7.5 Kontrollmessungen und Morbiditäten

Eine Kontrollmessung im Rahmen des POS wurde für 2 % der Gesamtstudienpopulation dokumentiert. In der Gruppe ohne zusätzliche Information erfolgte ein Kontrollscreening bei 1,8 %, in der Gruppe mit bekanntem AHF bei 15,5 % und in der Gruppe der in ein PNZ verlegten Neugeborenen bei 12 % (vgl. Tab. 29). Bei Neugeborenen mit pränatal bekanntem AHF und bei Verlegung in eine PNZ wurden deutlich mehr Kontrollmessungen des POS durchgeführt.

Bei vorzeitiger Entlassung wurden zwei von 41 Neugeborenen einem Kontrollscreening unterzogen (vgl. Tab. 29). Ursache hierfür können noch nicht abgeschlossene perinatale Umstellungsprozesse der Kreislauftsituation Neugeborener sein, wie z.B. beim hypoplastischen Linksherzsyndrom, dem unterbrochenen Aortenbogen oder der kritischen Aortenisthmusstenose (Abdul-Khaliq and Berger 2011).

Von 215 Neugeborenen mit unvollständigen Angaben benötigten 7,9 % eine Kontrollmessung des POS (vgl. Tab. 29). Bezogen auf alle notwendigen Kontrollmessungen ($n = 256$) war der Anteil notwendiger Kontrollen bei Kindern mit unvollständigen Angaben (6,6 %) höher als für Kinder mit pränatal diagnostiziertem AHF (2,7 %) bzw. mit Verlegung in ein PNZ (1,2 %). Auffällige Messwerte können zu Verunsicherungen des durchführenden Personals und somit zur unvollständigen Dokumentation führen. Es können sich hinter dieser Patientengruppe auch Neugeborene mit AHF oder anderer Erkrankung verbergen. Wiederholte Schulungen des durchführenden Personals sind zur Fehlervermeidung notwendig.

8 Schlussfolgerungen

Die flächendeckende Einführung der transcutanen Pulsoxymetrie zum Screening auf angeborene Herzfehler bei Neugeborenen in Thüringen war Ziel der vorliegenden prospektiven Multicenter-Studie.

Zu Beginn der Studie im Juli 2007 nutzten 50 % aller Thüringer Kliniken der perinatalen Versorgung das Pulsoxymetriescreening auf angeborene Herzfehler. Nach Beendigung der Erfassung im Juni 2008 wurde diese Untersuchungsmethode in 92 % der Kliniken weiter genutzt.

Die Praktikabilität dieser Screeningmethode in den Kliniken der perinatalen Betreuung sollte beurteilt werden.

Das Lebensalter bei Messung zeigte ebenso wie die Messdauer einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Kliniken. Der benötigte Zeitaufwand pro Kind reduzierte sich mit zunehmendem Lebensalter bei Messung. Es lag hierfür eine negativ signifikante Korrelation vor. Mit steigender Zahl untersuchter Neugeborener pro Zeitintervall konnte zudem eine reduzierte Messdauer beobachtet werden. Ein Trainingseffekt seitens des durchführenden Personals konnte nicht festgestellt werden, da die Messdauer keine relevante Veränderung im Studienverlauf zeigte. Durch Screening ab dem 3. Lebenstag und Konzentration der Messungen zu definierten Tageszeiten kann der zeitliche Aufwand reduziert und die Praktikabilität verbessert werden.

Es war das Ziel, Empfehlungen zur Optimierung und weiteren Nutzung des Pulsoxymetriescreenings zu geben.

Die Ergebnisse der Sauerstoffsättigungsmessung, insbesondere auch im Vergleich der einzelnen Patientengruppen, lassen einen Grenzwert der Sauerstoffsättigung $\leq 97\%$ zum Screening auf angeborene Herzfehler für die klinische Anwendung praktikabel und sinnvoll erscheinen. Der Anteil kontrollbedürftiger präduktaler Befunde zeigte bezogen auf das Lebensalter nur geringfügige Änderungen. Hingegen nahm der Kontrollbedarf für die postduktal erfassten Befunde nach der 72. Lebensstunde deutlich zu. Die postduktal signifikant niedrigeren Sauerstoffsättigungswerte in der Gruppe mit pränatal bekanntem Herzfehler sprechen für eine Messung lediglich postduktal. Somit kann ein Grenzwert der Sauerstoffsättigung $\leq 97\%$, ein Screeningzeitpunkt nach der 72. Lebensstunde und eine Messung nur postduktal die Effektivität der Methode verbessern.

Neugeborene mit anderen, die Sauerstoffsättigung beeinflussenden Erkrankungen profitieren von einer frühzeitigen Erkennung im Rahmen des Pulsoxymetriescreenings.

Die Anzahl notwendiger Kontrollmessungen ist mit der anderer Studien vergleichbar. Die Durchführung muss jedoch in der vorliegenden Studie als nicht ausreichend eingeschätzt werden. Regelmäßige Schulungen des medizinischen Fachpersonals sind zur Optimierung des Screeningablaufs notwendig.

Quellenverzeichnis

Literaturverzeichnis

- Aamir, T., L. Kruse, et al. (2007). "Delayed diagnosis of critical congenital cardiovascular malformations (CCVM) and pulse oximetry screening of newborns." Acta Paediatr **96**(8): 1146-9.
- Abdul-Khaliq, H. and F. Berger (2011). "Die Diagnose wird häufig zu spät gestellt." Deutsches Ärzteblatt **31-32**: 1433-34.
- Abu-Harb, M., E. Hey, et al. (1994). "Death in infancy from unrecognised congenital heart disease." Arch Dis Child **71**(1): 3-7.
- Abu-Harb, M., J. Wyllie, et al. (1994). "Presentation of obstructive left heart malformations in infancy." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **71**(3): F179-83.
- Allan, L. D. (2003). "Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening in pregnancy?" Curr Opin Obstet Gynecol **15**(2): 143-6.
- Altuncu, E., E. Ozek, et al. (2008). "Percentiles of oxygen saturations in healthy term newborns in the first minutes of life." Eur J Pediatr **167**(6): 687-8.
- Andropoulos, D. B., J. V. Hunter, et al. (2010). "Brain immaturity is associated with brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring." J Thorac Cardiovasc Surg **139**(3): 543-56.
- Arlettaz, R. (2005). "Empfehlungen zum neonatalen Screening kongenitaler Herzfehler." Paediatrica **16**: 34-37.
- Arlettaz, R., A. S. Bauschatz, et al. (2006). "The contribution of pulse oximetry to the early detection of congenital heart disease in newborns." Eur J Pediatr **165**(2): 94-8.
- AWMF. (2005). "AWMF-Leitlinie Periphere Hörstörungen im Kindesalter, Universelles Neugeborenen-Hörscreening." from <http://leitlinien.net>.
- AWMF. (2010, 03/2010). "AWMF-Leitlinie Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenenenscreening ", from <http://leitlinien.net>.
- Axt-Fliedner, R., A. Chiriac, et al. (2009). "First and early second trimester fetal heart scanning." Ultraschall Med **30**(4): 364-75.
- Bakker, P. C. and H. P. van Geijn (2008). "Uterine activity: implications for the condition of the fetus." J Perinat Med **36**(1): 30-7.
- Bakr, A. F. and H. S. Habib (2005). "Combining pulse oximetry and clinical examination in screening for congenital heart disease." Pediatr Cardiol **26**(6): 832-5.
- Barrington, K. J. (2009). "Neonatal screening for life threatening congenital heart disease." Bmj **338**: a2663.
- Barrington, K. J. (2009). "Pulse oximetry before discharge from the nursery can increase detection of serious congenital heart disease." J Pediatr **155**(1): 147-8.
- Bellinger, D. C., D. Wypij, et al. (2003). "Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(5): 1385-96.
- Bernuth, G., J. Apitz, et al. (2007). Angeborene Herz- und Gefäßanomalien. Pädiatrie Grundlagen und Praxis. M. J. Lentz, J. Schaub, F. J. Schulte and J. Spranger. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 1156-1189.
- Bittrich, H.-J. and V. von Jan (2007). "Zur Effektivität des postnatalen Pulsoxymetriescreening auf angeborene kritische Herzfehler - Untersuchung Lebendgeborener des Jahrgangs 2005 im HELIOS Klinikum Erfurt." Kinder- und Jugendmedizin **2007** **2**: A9.

- Bökenkamp, R. (2005). Developmental Anatomy of the Ductus arteriosus. Interventions for Persisting Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. M. Obladen and P. Koehne. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 2-5.
- Boneva, R. S., L. D. Botto, et al. (2001). "Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997." Circulation **103**(19): 2376-81.
- Bongartz, G., D. Weishaupt, et al. (2008). "Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)." Curriculum Schweiz Med Forum **8**(7): 116-123.
- Bonnet, D., A. Coltri, et al. (1999). "Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality." Circulation **99**(7): 916-8.
- Brown, K. L., D. A. Ridout, et al. (2006). "Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates." Heart **92**(9): 1298-302.
- Chang, R. K., M. Gurvitz, et al. (2008). "Missed diagnosis of critical congenital heart disease." Arch Pediatr Adolesc Med **162**(10): 969-74.
- Chen, J., R. A. Zimmerman, et al. (2009). "Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease." Ann Thorac Surg **88**(3): 823-9.
- Cresi, F., E. Pelle, et al. (2010). "Perfusion index variations in clinically and hemodynamically stable preterm newborns in the first week of life." Ital J Pediatr **36**: 6.
- Dähnert, I. (2010). Angeborene Herzfehler. Neonatalogie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. G. Jorch and A. Hübler. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: 233-250.
- de-Wahl Granelli, A., M. Wennergren, et al. (2009). "Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns." Bmj **338**: a3037.
- de Wahl Granelli, A., M. Mellander, et al. (2005). "Screening for duct-dependant congenital heart disease with pulse oximetry: a critical evaluation of strategies to maximize sensitivity." Acta Paediatr **94**(11): 1590-1596.
- Diller, G.-P., G. Breithardt, et al. (2011). "Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter." Deutsches Ärzteblatt **108**(26): 452- 9.
- Donofrio, M. T. and A. N. Massaro (2010). "Impact of congenital heart disease on brain development and neurodevelopmental outcome." Int J Pediatr **2010**.
- Ewer, A. K., L. J. Middleton, et al. (2011). "Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study." Lancet **378**(9793): 785-94.
- Faber, R., H. Stepan, et al. (2001). "Genauigkeit pränataler Diagnosen bei terminierten Schwangerschaften - eine retrospektive Analyse der Ergebnisse und Einflussfaktoren." Geburtshilfe Neonatalogie **205**: 54 - 59.
- Flint, J. D., T. L. Gentles, et al. (2010). "Outcomes using predominantly single-stage approach to interrupted aortic arch and associated defects." Ann Thorac Surg **89**(2): 564-9.
- Franklin, O., M. Burch, et al. (2002). "Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity." Heart **87**(1): 67-9.
- Friedberg, M. K., N. H. Silverman, et al. (2009). "Prenatal detection of congenital heart disease." J Pediatr **155**(1): 26-31, 31 e1.
- Gagnon, A., R. D. Wilson, et al. (2009). "Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies." J Obstet Gynaecol Can **31**(9): 875-81, 882-9.

- Geipel, A., U. Gembruch, et al. (2010). Pränatale Ultraschalldiagnostik. Geburtshilfe und Perinatalmedizin - Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung. W. Rath, U. Gembruch and S. Schmidt. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag. **2**: 93-7.
- Goff, D. A., E. M. Buckley, et al. (2009). "Noninvasive cerebral perfusion imaging in high-risk neonates." Semin Perinatol **34**(1): 46-56.
- Granelli, A. W. and I. Ostman-Smith (2007). "Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction." Acta Paediatr **96**(10): 1455-9.
- Griebsch, I., R. L. Knowles, et al. (2007). "Comparing the clinical and economic effects of clinical examination, pulse oximetry, and echocardiography in newborn screening for congenital heart defects: a probabilistic cost-effectiveness model and value of information analysis." Int J Technol Assess Health Care **23**(2): 192-204.
- Harms, E. and B. Olgemöller (2011). "Neugeborenenscreening auf Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien." Deutsches Ärzteblatt **108**(1-2): 11-22.
- Hetzel, P. G., R. Glanzmann, et al. (2007). "Failed detection of complex congenital heart disease (including double outlet right ventricle and total anomalous pulmonary venous return) by neonatal pulse oximetry screening." Eur J Pediatr **166**(6): 625-6.
- Hoffmann and L. Roche (1999). Roche Lexikon der Medizin. U. Fischer.
- Hoke, T. R., P. K. Donohue, et al. (2002). "Oxygen saturation as a screening test for critical congenital heart disease: a preliminary study." Pediatr Cardiol **23**(4): 403-9.
- Hunter, S., A. Heads, et al. (2000). "Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers." Heart **84**(3): 294-8.
- Kamlin, C. O., C. P. O'Donnell, et al. (2006). "Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth." J Pediatr **148**(5): 585-9.
- Keilmann, A. (2007). Neugeborenenhörscreening. Pädiatrie – Grundlagen und Praxis. L. e. al., Springer-Verlag: 77.
- Kirk, J. S., T. W. Riggs, et al. (1994). "Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view." Obstet Gynecol **84**(3): 427-31.
- Knowles, R., I. Griebsch, et al. (2005). "Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis." Health Technol Assess **9**(44): 1-152, iii-iv.
- Koppel, R. I., C. M. Druschel, et al. (2003). "Effectiveness of pulse oximetry screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns." Pediatrics **111**(3): 451-5.
- Levesque, B. M., P. Pollack, et al. (2000). "Pulse oximetry: what's normal in the newborn nursery?" Pediatr Pulmonol **30**(5): 406-12.
- Levi, S. (2003). "Mass screening for fetal malformations: the Eurofetus study." Ultrasound Obstet Gynecol **22**(6): 555-8.
- Limperopoulos, C., A. Majnemer, et al. (2002). "Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects." J Pediatr **141**(1): 51-8.
- Lindinger, A., G. Schwedler, et al. (2010). "Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)." Klin Padiatr **222**: 321-326.
- Liske, M. R., C. S. Greeley, et al. (2006). "Report of the Tennessee Task Force on Screening Newborn Infants for Critical Congenital Heart Disease." Pediatrics **118**(4): e1250-6.

- Lorenz, N., C. Ammer, et al. (2007). "Ist ein Screening auf hämodynamisch bedeutsame angeborene Herzfehler effektiv? - Dresdner Erfahrungen." Kinder- und Jugendmedizin 2007 **2**: A9.
- Mahle, W. T., R. R. Clancy, et al. (2001). "Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome." Pediatrics **107**(6): 1277-82.
- Mahle, W. T., J. W. Newburger, et al. (2009). "Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the AHA and AAP." Pediatrics **124**(2): 823-36.
- Mahle, W. T., F. Tavani, et al. (2002). "An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery." Circulation **106**(12 Suppl 1): I109-14.
- Majnemer, A., C. Limperopoulos, et al. (2008). "Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects." J Pediatr **153**(1): 55-60.
- Majnemer, A., C. Limperopoulos, et al. (2006). "Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery." J Pediatr **148**(1): 72-7.
- Mariani, G., P. B. Dik, et al. (2007). "Pre-ductal and post-ductal O2 saturation in healthy term neonates after birth." J Pediatr **150**(4): 418-21.
- Martin, G. and E. Bradshaw (2010). Implementing Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease in a Community Nursery American College of Cardiology. Implementing Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Disease in a Community Nursery
- Massin, M. M. and H. Dessy (2006). "Delayed recognition of congenital heart disease." Postgrad Med J **82**(969): 468-70.
- McQuillen, P. S., A. J. Barkovich, et al. (2007). "Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects." Stroke **38**(2 Suppl): 736-41.
- Meberg, A. (2008). "Critical heart defects--the diagnostic challenge." Acta Paediatr **97**(11): 1480-3.
- Meberg, A., A. Andreassen, et al. (2009). "Pulse oximetry screening as a complementary strategy to detect critical congenital heart defects." Acta Paediatr **98**(4): 682-6.
- Meberg, A., S. Brugmann-Pieper, et al. (2008). "First day of life pulse oximetry screening to detect congenital heart defects." J Pediatr **152**(6): 761-5.
- Mellander, M. and J. Sunnegårdh (2006). "Failure to diagnose critical heart malformations in newborns before discharge--an increasing problem?" Acta Paediatr **95**(4): 407-13.
- Mentzel, H.-J. (2010). Bildgebende Diagnostik. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. G. Jorch and A. Hübler. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag 111-4.
- O'Brien, L. M., V. A. Stebbens, et al. (2000). "Oxygen saturation during the first 24 hours of life." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **83**(1): F35-8.
- O'Donnell, C. P., C. O. Kamlin, et al. (2007). "Clinical assessment of infant colour at delivery." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(6): F465-7.
- Opitz, N. and C. F. Poets (2009). Kann der Perfusionsindex (PI) zur Früherkennung einer Early-onset-Infektion des Neugeborenen verwendet werden? Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls-Universität zu Tübingen. Tübingen.
- Poets, C. (2010). Noninvasives Monitoring. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. G. Jorch and A. Hübler. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: 92-5.

- Poets, C. F., V. A. Stebbens, et al. (1996). "Arterial oxygen saturation in healthy term neonates." Eur J Pediatr **155**(3): 219-23.
- Pöttsch, S. e. a. (2010). Metabolische Erkrankungen. Neonatologie, Die Medizin des Früh- und Neugeborenen. G. Jorch, Hübler, A.: 411-412.
- Rabi, Y., W. Yee, et al. (2006). "Oxygen saturation trends immediately after birth." J Pediatr **148**(5): 590-4.
- Reich, J. D., S. Miller, et al. (2003). "The use of pulse oximetry to detect congenital heart disease." J Pediatr **142**(3): 268-72.
- Rezaie, P. and A. Dean (2002). "Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system." Neuropathology **22**(3): 106-32.
- Richmond, S. and J. Atkins (2005). "A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 years." Bjog **112**(10): 1349-57.
- Richmond, S., G. Reay, et al. (2002). "Routine pulse oximetry in the asymptomatic newborn." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **87**(2): F83-8.
- Richmond, S. and C. Wren (2001). "Early diagnosis of congenital heart disease." Semin Neonatol **6**(1): 27-35.
- Riede, F. T., I. Dahnert, et al. (2009). "Pulse oximetry screening at 4 hours of age to detect critical congenital heart defects." Pediatrics **123**(3): e542; author reply e542-3.
- Riede, F. T., C. Worner, et al. (2010). "Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine-results from a prospective multicenter study." Eur J Pediatr **169**(8): 975-81.
- Riede, F. T. e. a. (2008). "Pulsoxymetrie - effektiv und einfach." pädiatrie hautnah **4**: 237-240.
- Robel-Tillig, E. (2010). Postnatale Anpassung des Herz-Kreislauf-Systems. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. G. Jorch and A. Hübler. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: 226-7.
- Robel-Tillig, E. (2010). Störungen der Herz-Kreislauf-Adaptation. Neonatologie - Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. G. Jorch and A. Hübler. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: 228-233.
- Rosati, E., G. Chitano, et al. (2005). "Indications and limitations for a neonatal pulse oximetry screening of critical congenital heart disease." J Perinat Med **33**(5): 455-7.
- Ruegger, C., H. U. Bucher, et al. (2010). "Pulse oximetry in the newborn: is the left hand pre- or post-ductal?" BMC Pediatr **10**: 35.
- Sadler, T. W. (2003). Herz und Gefäße. Medizinische Embryologie - Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 189-217.
- Sairam, S., A. M. Awadh, et al. (2009). "Impact of audit of routine second-trimester cardiac images using a novel image-scoring method." Ultrasound Obstet Gynecol **33**(5): 545-51.
- Sands, A., B. Craig, et al. (2002). "Echocardiographic screening for congenital heart disease: a randomized study." J Perinat Med **30**(4): 307-12.
- Saugstad, O. D. (2007). "Optimal oxygenation at birth and in the neonatal period." Neonatology **91**(4): 319-22.
- Schöller, B. (1994) "Pulsoximetrie-Fibel." **Volume**, DOI:
- Sendelbach, D. M., G. L. Jackson, et al. (2008). "Pulse oximetry screening at 4 hours of age to detect critical congenital heart defects." Pediatrics **122**(4): e815-20.
- Sharony, R., M. D. Fejgin, et al. (2009). "Who should be offered fetal echocardiography? One center's experience with 3965 cases." Isr Med Assoc J **11**(9): 542-5.

- Shastri, A. T., P. Clarke, et al. (2011). "Pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in newborns: a survey of current practices in the United Kingdom." Acta Paediatr.
- Shiao, S. Y. and C. N. Ou (2007). "Validation of oxygen saturation monitoring in neonates." Am J Crit Care **16**(2): 168-78.
- Snookes, S. H., J. K. Gunn, et al. (2010). "A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease." Pediatrics **125**(4): e818-27.
- Soul, J. S., R. L. Robertson, et al. (2009). "Subtle hemorrhagic brain injury is associated with neurodevelopmental impairment in infants with repaired congenital heart disease." J Thorac Cardiovasc Surg **138**(2): 374-81.
- Strauss, A. (2010). Schwangerenvorsorge. Geburtshilfe und Perinatalmedizin - Pränataldiagnostik - Erkrankungen - Entbindung. W. Rath, U. Gembruch and S. Schmidt. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag. **2**: 124-31.
- Tabin (2006). "Früherfassung und Behandlung von angeborenen Herzfehlern." Schweiz Med Forum **6**: 31-32.
- Tautz, J., C. Merkel, et al. (2010). "Implication of pulse oximetry screening for detection of congenital heart defects." Klin Padiatr **222**(5): 291-5.
- Tegnander, E. and S. H. Eik-Nes (2006). "The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination." Ultrasound Obstet Gynecol **28**(1): 8-14.
- Tegnander, E., S. H. Eik-Nes, et al. (1995). "Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a non-selected population." Ultrasound Obstet Gynecol **5**(6): 372-80.
- Tegnander, E., W. Williams, et al. (2006). "Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome." Ultrasound Obstet Gynecol **27**(3): 252-65.
- Teixeira, L. S. and P. J. McNamara (2006). "Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus." Acta Paediatr **95**(4): 394-403.
- Thangaratinam, S., J. Daniels, et al. (2007). "Accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(3): F176-80.
- Tworetzky, W., D. B. McElhinney, et al. (2001). "Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome." Circulation **103**(9): 1269-73.
- Valmari, P. (2007). "Should pulse oximetry be used to screen for congenital heart disease?" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(3): F219-24.
- Westin, M., S. Saltvedt, et al. (2006). "Routine ultrasound examination at 12 or 18 gestational weeks for prenatal detection of major congenital heart malformations? A randomised controlled trial comprising 36,299 fetuses." Bjog **113**(6): 675-82.
- Wong, S. F., F. Y. Chan, et al. (2003). "Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases." Ultrasound Obstet Gynecol **21**(1): 19-25.
- Wren, C., Z. Reinhardt, et al. (2008). "Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **93**(1): F33-5.
- Wren, C., S. Richmond, et al. (1999). "Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **80**(1): F49-53.
- Yi, M. S., T. R. Kimball, et al. (2002). "Evaluation of heart murmurs in children: cost-effectiveness and practical implications." J Pediatr **141**(4): 504-11.

Verzeichnis der Internetquellen

Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels (ZDWA): monatl. Geburtenzahl_print_chart_incl; zdwa.de; Datenquelle: Eigene Berechnungen, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2009

Gesprächsverzeichnis

Herr PD Dr. med. Möller, MDK Thüringen, Gespräch vom 13.07.2011 zur Struktur der perinatalogischen Versorgung in Thüringen in den Jahren 2007 und 2008

E-Mail-Verzeichnis

Frau Dr. med. Bauer, Kompetenznetz Angeborenen Herzfehler e.V., Studienleitung PAN-Studie: PAN-Studie-Anfrage-May_19.08.2011

A Anhang

A1 Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Jena



seit 1558

Universitätsklinikum Jena · Postfach · 07740 Jena

OA Dr. med. A. Hübler
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

07740 Jena

Universitätsklinikum Jena

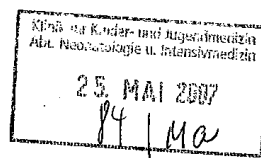
Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena
an der Medizinischen Fakultät

Vorsitzende: Bachstraße 18
Frau Prof. Dr. med. D. Barz D-07743 Jena

Geschäftsstellenleiterin: Telefon: 0 36 41 - 933770
Frau Dr. phil. U. Skorsetz Telefax: 0 36 41 - 933771
E-Mail: ulrike.skorsetz
@med.uni-jena.de

Jena, den 23.05. 2007

Bearbeitungs-Nr. 2015-05/07



Sehr geehrter Herr Kollege,

in ihrer Sitzung am 22.05.2007 hat die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität
Ihren Antrag zur Prüfung der Studie

*Prospektive Multicenter-Studie zur Erfassung der transcutanen Sauerstoffsättigung mittels
Pulsoxymetrie bei Neugeborenen in Thüringen*

beraten und erhebt aus ethischer Sicht keine Bedenken.

Wir weisen darauf hin, dass das Vorhaben bei der Ethik-Kommission der Landesärztekammer
anzuzeigen ist.

Wir wünschen Ihnen viel Erfolg!

Mit kollegialem Gruß

Prof. Dr. med. D. Barz
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Körperschaft des öffentlichen Rechts und Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße 18, 07743 Jena
Telefon: 03641 9300; Internet: www.uniklinikum-jena.de

Verwaltungsratsvorsitzender: Prof. Dr. Walter Bauer-Wabnegg
Medizinischer Vorstand: Prof. Dr. Klaus Höfken
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Heinrich Sauer
Kaufmännischer Vorstand: Rudolf Kruse

Bankverbindung: Sparkasse Jena
BLZ: 830 530 30
Kto.: 221
Steuernummer: 161/144/02978

A2 Bescheid der Landesärztekammer Thüringen

Landesärztekammer Thüringen
Körperschaft des öffentlichen Rechts



Ethikkommission

Landesärztekammer Thüringen · Postfach 100740 · 07707 Jena

Frau
Dipl.-Med. A. May
Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt-Ilmenau gGmbH
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Bärwinkelstraße 33
99310 Arnstadt

Im Semmicht 33 · 07751 Jena

Telefon: 03641 614-0
Telefax: 03641 614-169
Internet: www.laek-thueringen.de

Ihr Ansprechpartner: Frau Klinger
Durchwahl: 03641 614-201
Bereichsfax: 03641 614-209
Bereichs-E-Mail: ethikkommission@laek-thueringen.de

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:
1067/07 zk

Datum:
8. Juni 2007

Prospektive Multicenter-Studie zur Erfassung der transcutanen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie bei Neugeborenen in Thüringen

Sehr geehrte Frau May,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens vom 7. Juni 2007 – hier eingegangen am 8. Juni 2007 – bezüglich der Teilnahme weiterer Kliniken in Thüringen außerhalb der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der o. g. Studie.

Da für die Studie bereits ein positives Votum der Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena vorliegt, haben wir die Unterlagen zur Kenntnis genommen und wünschen Ihnen für die Durchführung viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Priv.-Doz. Dr. med. F. Meier
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Deutsche Apotheker- und Ärztebank Erfurt
Konto-Nr. 00 031 014 01
BIC: 2512 0330 0006 03

A3 Anleitung zum Pulsoxymetriescreening

Neugeborenen-Pulsoxymetriescreening auf kritische Herzfehler Anleitung zur Durchführung

Wer?	Alle Neugeborenen $\geq 35 + 0$ GW
Wann?	> 24. Lebensstunde, bei ambulanter Geburt vor Entlassung. Bei auffälligem Kind (z.B. Zyanose) auch eher.
Durch wen?	Schwester oder Hebamme auf Wochenstation oder in Kinderklinik
Womit?	Pulsoxymeter
Wo?	An rechter Hand <u>und</u> linkem Fuß
Wie?	In Ruhe ! Messsonde anlegen, Kind beruhigen, gleichmäßige Pulskurve abwarten, ablesen, dokumentieren. Messdauer ca. 2 Min. 30 Sec. (35 Sec. bis 8 Min.)
Und weiter?	SaO₂ \geq 96 % und Messdifferenz zwischen rechter Hand und linkem Fuß \leq 3 % → <u>unauffälliger Befund</u> SaO₂ \leq 95 % oder Messdifferenz > 3 % → <u>Kontrolle nach 1 Stunde</u> , entweder dann unauffälliger Befund (SaO ₂ \geq 96 %, Differenz \leq 3%) oder SaO₂ \leq 95 % bzw. Messdifferenz > 3 % → <u>Vorstellung Kinderarzt, Echokardiografie</u>

Dokumentation: Für jedes Neugeborene wird ein Messprotokoll zur Verfügung gestellt. Diese Protokolle werden gesammelt und jeweils am Quartalsende zur Auswertung an unten stehende Adresse in die Kinderklinik Erfurt gesandt. Rückinformation erfolgt im folgenden Quartal. Die Werte werden außerdem auf der Kurve und mittels Aufkleber im Gelben Heft dokumentiert.

Rückfragen: Dipl.-Med. Astrid May
Neonatologie / Kinder- ITS
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Erfurt
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
Tel.: 0361-781-3710 o. 3740
(ab 01.06.2007 unter 03628-919-305 o. -316)

A4 Elternaufklärung

Einführung des Pulsoxymetriescreenings für Neugeborene in Thüringen

Elterninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten bei jedem Neugeborenen eine Messung der Sauerstoffsättigung durchführen. Diese Untersuchung erhöht die Sicherheit Ihres Kindes und kann einige unerkannte angeborene kritische Herzerkrankungen frühzeitig aufdecken. Die Messung ist völlig schmerz- und nebenwirkungsfrei. An der rechten Hand und dem linken Fuß wird bei Ihrem Baby über eine kleine Sonde, die der Haut aufliegt, der Puls und der Sauerstoffgehalt des Blutes gemessen. So können Kinder mit zu niedrigem Sauerstoffgehalt im Blut herausgefunden werden. Ein zu niedriger Wert kann hinweisend auf eine Erkrankung des Herzens oder der herznahen Gefäße sein. Sollte die Messung bei Kontrolle auffällig bleiben, so wird ein Kinderarzt Ihr Baby untersuchen und gegebenenfalls weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel eine Ultraschalluntersuchung des Herzens oder die Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) veranlassen und wenn nötig eine Behandlung einleiten.

Wir möchten Sie bitten, durch Unterschrift Ihr Einverständnis zur Untersuchung und anonymisierten Weiterleitung der Messwerte an uns zu geben.

Sollte sich eine Herzerkrankung herausstellen, bitten wir außerdem um Ihr Einverständnis zur Weiterleitung der übrigen Befunde, auch durch den weiterbehandelnden Arzt, an uns.

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft und wünschen Ihnen und Ihrem Baby alles Gute!

Dipl.-Med. Astrid May
Fachärztin für Kinderheilkunde
Arbeitskreis Thüringer Neonatologen

Ort, Datum

Unterschrift der Eltern

A5 Datenerfassung

Neugeborenen–Pulsoxymetriescreening auf kritische Herzfehler

Datenerfassungsbogen

Kennziffer:
Geburtszeit:

Geburtsdatum:
Geburt: ambulant / stationär

	Ja	Nein
Bereits vor Geburt bekannter Herzfehler?		
Zyanose vor Messung?		

Messung am:

um:

Dauer:

	Rechte Hand	Linker Fuß
SaO ₂ (%)		
Puls (/min.)		

Kürzel des Durchführenden:

Kontrolle am :

um:

Dauer:

	Rechte Hand	Linker Fuß
SaO ₂ (%)		
Puls (/min.)		

Kürzel des Durchführenden:

Bemerkungen:

Weitere Behandlung über folgenden Kinderarzt bzw. Kinderklinik:

A6 Status und Diagnose

Neugeborenen-Pulsoxymetriescreening

Klinischer Status bei auffälliger Sauerstoffsättigung

Kennziffer des Kindes:

Symptom	vorhanden (+) nicht vorhanden (-)	Symptom	vorhanden (+) nicht vorhanden (-)
Zyanose		Ödeme	
Dyspnoe		Tachypnoe	
Tachykardie		Bradykardie	
Dysrhythmie		Herzgeräusche	
Hypertrophiezeichen		Hepatomegalie	
Pulse radial		Pulse femoral	
kardiogener Schock		Hypotonie	
Sepsis		IVH	

Weitere Diagnostik

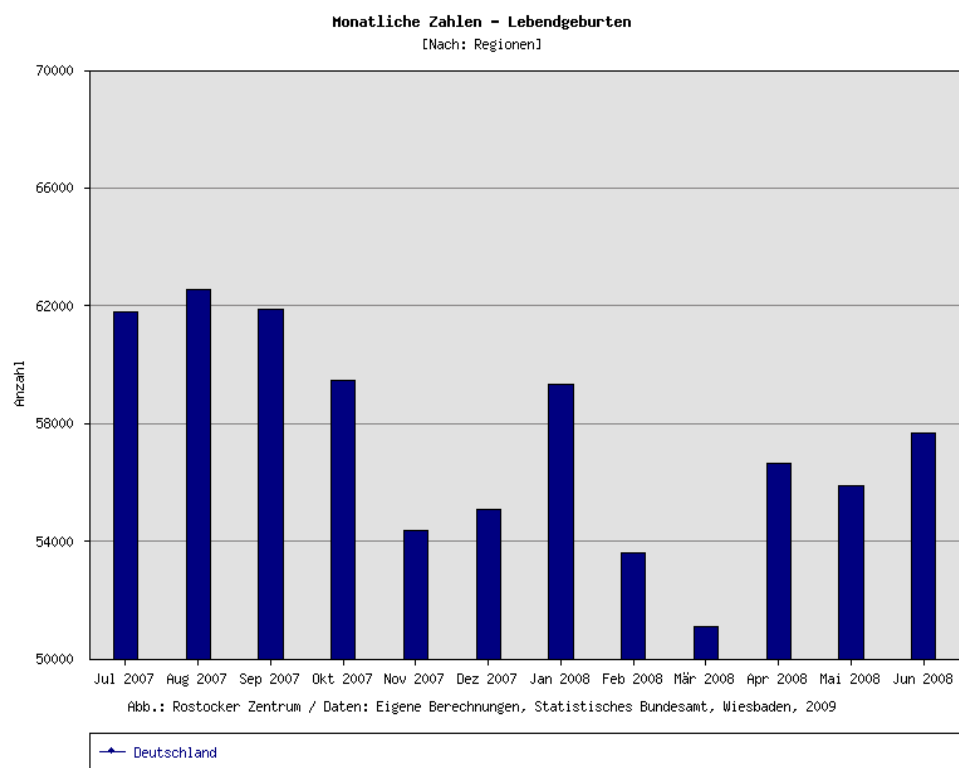
	vorhanden (+) nicht vorhanden(-)	nicht erfolgt (x)
Pathol. Rö.Thorax		
Pathol. EKG		
Pathol. ECHO		
Azidose		
Laktaterhöhung		

Zusätzliche Bemerkungen

A7 Mittelwerte der Messungen an den Tagen 1 – 10 (Studiendaten)

Tag / Messwert		Messdauer (min)	SpO ₂ - rechte Hand (%)	Puls - rechte Hand (1/min)	SpO ₂ - linker Fuß (%)	Puls - linker Fuß (1/min)
1,00	Mittelwert	4,40	97,98	129,44	98,15	131,04
	n	762	788	785	789	783
	SD	4,269	1,628	14,100	1,845	13,872
	Minimum	0	81	92	79	80
	Maximum	50	100	173	100	174
2,00	Mittelwert	4,20	97,95	127,80	98,21	129,83
	n	8193	8352	8310	8343	8292
	SD	4,365	1,481	14,271	1,475	14,259
	Minimum	0	72	80	74	60
	Maximum	60	100	198	100	187
3,00	Mittelwert	2,93	98,44	127,31	98,49	128,75
	n	2030	2064	2057	2063	2049
	SD	2,907	1,509	15,856	1,412	16,066
	Minimum	0	86	85	92	79
	Maximum	40	100	197	100	194
4,00	Mittelwert	2,84	98,20	127,34	98,31	128,89
	n	610	622	621	622	620
	SD	2,260	1,548	16,779	1,855	17,680
	Minimum	0	91	80	79	76
	Maximum	30	100	191	100	196
5,00	Mittelwert	2,86	97,97	130,50	98,27	132,04
	n	177	181	181	181	180
	SD	1,994	1,639	16,444	1,406	17,292
	Minimum	1	90	100	94	100
	Maximum	20	100	194	100	179
6,00	Mittelwert	3,28	97,78	132,83	98,08	132,86
	n	84	86	86	86	86
	SD	2,478	1,474	15,032	1,374	15,975
	Minimum	1	92	100	94	102
	Maximum	15	100	173	100	171
7,00	Mittelwert	3,00	97,65	138,09	97,87	139,78
	n	65	69	68	69	67
	SD	1,630	1,412	16,598	1,403	16,309
	Minimum	1	93	99	95	93
	Maximum	10	100	188	100	186
8,00	Mittelwert	4,61	98,12	134,59	98,35	139,00
	n	17	17	17	17	17
	SD	3,285	1,453	18,574	1,115	18,107
	Minimum	2	96	100	96	108
	Maximum	15	100	172	100	173
9,00	Mittelwert	3,75	97,44	138,33	97,00	142,22
	n	8	9	9	9	9
	SD	2,915	1,878	14,534	2,345	18,102
	Minimum	1	94	120	93	122
	Maximum	10	100	167	100	166
10,00	Mittelwert	2,00	97,20	142,80	97,40	146,20
	n	4	5	5	5	5
	SD	,816	1,304	13,293	1,140	22,521
	Minimum	1	96	127	96	124
	Maximum	3	99	159	99	178
Insgesamt	Mittelwert	3,89	98,05	127,96	98,26	129,82
	n	11 950	12 193	12 139	12 184	12 108
	SD	4,046	1,513	14,775	1,515	14,871
	Minimum	0	72	80	74	60
	Maximum	60	100	198	100	196

A8 Monatliche Zahlen – Lebendgeburten in Deutschland



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich besonders meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Axel Hübler danken, ohne den ich diese umfassende Multicenterstudie nicht hätte durchführen können. Ich danke ihm sehr für die Übernahme der Betreuung, die Unterstützung während des Zeitraums der laufenden Datenerfassung, für die Übermittlung seines Wissens und seiner Erfahrungen sowie für sein fortwährendes Interesse, seine Geduld und seine Hilfe bei der statistischen Aufarbeitung des Datenmaterials und der Erstellung der vorliegenden Dissertationsarbeit.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Hans-Jörg Bittrich, der mein Interesse am Pulsoxymetriescreening auf angeborene Herzfehler bei Neugeborenen weckte und mich ermutigte, diese Multicenterstudie zu initiieren. Mein Dank gilt in diesem Zusammenhang auch Herrn Dr. med. Thomas Rusche, der zu dieser Zeit Vorsitzender des Arbeitskreises der Thüringer Neonatologen war und für die thüringenweite Einführung des Pulsoxymetriescreenings im Rahmen der geplanten Studie plädierte sowie allen Mitgliedern des Arbeitskreises für das entgegengebrachte Vertrauen.

Ich möchte mich bei Frau Dipl.-Chem. Christine Dietrich für die Erstellung der Datenbank und die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken. Ich danke Frau Dr. med. Stefanie Junge für ihre Hilfe bei der Eingabe der großen Datenmenge und ihren freundschaftlichen Rat.

Diese Multicenterstudie war nur durch die umfangreiche Unterstützung der teilnehmenden Kliniken möglich. Dafür möchte ich mich bei den Chefärzten, den ärztlichen Kollegen, dem medizinischen Personal und besonders bei meinen Ansprechpartnern in den einzelnen Kliniken bedanken.

- Altenburg, Kreiskrankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frau Chefarzt Dr. med. Zippel
- Arnstadt / Ilmenau, Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt-Ilmenau gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Chefarzt Dr. med. Stein
- Bad Salzungen, Kreiskrankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Chefarzt Dr. med. Seidler
- Eisenach, St.-Georg-Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frau Dr. med. Dietrich

- Erfurt, HELIOS-Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Prof. Dr. med. Sauerbrey
- Erfurt, Katholisches Krankenhaus St. Nepomuk, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Chefarzt Dr. med. Könnicke
- Gera, SRH Waldklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Oberarzt Dr. med. Eulitz
- Gotha, HELIOS-Kreiskrankenhaus, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Dr. med. Dübner
- Greiz, Kreiskrankenhaus, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frau Scheller
- Heilbad Heiligenstadt, Eichsfeld-Klinikum, Abteilung Kinder- und Jugendmedizin, Frau Chefarzt Dr. med. Bülow
- Jena, Universitätsklinikum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Herr Prof. Dr. med. Schleußner
- Meiningen, Klinikum GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frau Chefarzt Dr. med. Baumann
- Mühlhausen / Bad Langensalza, Unstrut-Hainich-Krankenhaus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Chefarzt Dr. med. Kuhberg
- Sonneberg / Neuhaus, Kreiskrankenhaus, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Chefarzt Dr. med. Reimann
- Nordhausen, Südharz-Krankenhaus, Kinderklinik, Frau Chefarzt Dr. med. Ludwig
- Saalfeld, Thüringen-Klinik, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Oberarzt Dr. med. Wetzel
- Schmalkalden, Kreiskrankenhaus, Frauenklinik, Herr Oberarzt Dr. med. Weyh
- Sömmerda, DRK-Krankenhaus, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Frau Chefarzt Dr. med. Börner
- Sondershausen, DRK-Krankenhaus, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Frau Oberarzt Dr. med. Baudis
- Suhl, SRH-Zentralklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Chefarzt Dipl.-Med. Gaßdorf

- Waltershausen / Friedrichroda, Krankenhaus, MVZ Kinder- und Jugendmedizin, Herr Dipl.-Med. Rothagen
- Weimar, Sophien- und Hufeland-Klinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Herr Chefarzt Dr. med. Rusche

Für die Rückmeldung aus den Kinderkardiologischen Ambulanzen möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. habil. Wolfram Köhler aus Erfurt und bei Herrn Dr. med. Thomas Rusche aus Weimar bedanken.

Frau Dr. med. Bauer, Geschäftsführerin und Leiterin des Nationalen Registers, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, danke ich sehr für die Zusendung der Daten aus der PAN-Studie, die im Zeitraum unserer Multicenterstudie für Thüringen erfasst wurden.

Mein Dank gilt auch allen Eltern, die sich für eine Teilnahme ihrer Neugeborenen an der vorliegenden Studie entschieden haben und ohne die diese Dissertationsarbeit nicht zustande gekommen wäre.

Danken möchte ich meinen Freunden, Herrn Chris Westergerling, der leider den erfolgreichen Abschluss dieser Studie nicht erleben durfte, sowie Herrn Benjamin Elis für die professionelle Beratung in Computerfragen und für die Wartung meines PC.

Ich möchte von ganzem Herzen meinem Mann Holger, unseren Kindern Julia, Maximilian und Sebastian sowie meiner Mutter Elfriede Gabriel für die endlose Geduld, das Verständnis und die unermüdliche Unterstützung danken.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. habil. Axel Hübler, Frau Dipl.-Chem. Christine Dietrich, Frau Dr. med. Stefanie Junge,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Arnstadt, 21. Dezember 2011

